



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

2016/2017

COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA

NOVOS CONCEITOS, NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Autora: Sara Alexandra Pinheiro Monteiro

Orientadora: Professora Doutora Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedrito

Co-orientador: Dr. Tiago Pereira Guedes

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto/Centro Hospitalar do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira, n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

*“O sonho é o que temos de realmente nosso,
de impenetravelmente e inexpugnavelmente nosso.”*

Fernando Pessoa

Agradecimentos

À minha Orientadora, a Professora Doutora Isabel Pedroto, que me cativou nas aulas de Gastroenterologia e se revelou uma referência no meu percurso académico. O meu sincero agradecimento pela disponibilidade, prontidão e dedicação na elaboração da tese, foi um enorme prazer trabalhar a seu lado.

Ao meu co-orientador, o Dr. Tiago Pereira Guedes, por toda a ajuda e disponibilidade.

Aos meus Pais, Irmãos e Avós, por todo o amor, paciência e apoio incondicional ao longo destes anos. Obrigada por estarem sempre presentes, acreditarem em mim e me ajudarem a cumprir este sonho. Sem vocês nada disto seria possível.

Aos Amigos que se mantiveram por perto e me ajudaram neste percurso. Àqueles que partilharam comigo estes 6 anos de faculdade, obrigada por todos os momentos incríveis que jamais serão esquecidos. À Raquel, pelo companheirismo de sempre e amizade sem igual, por me transmitir tanta força e confiança, e por todo o carinho com que me ouviu e aconselhou vezes sem conta.

Aos Professores, obrigada pelo conhecimento e inspiração transmitidos ao longo do curso.

Resumo

Introdução: A doença denominada desde 1950 como “Cirrose Biliar Primária” sofreu recentemente uma alteração à sua nomenclatura após estreita colaboração entre grupos de doentes e a comunidade científica. O termo “Colangite Biliar Primária” (CBP) foi o escolhido como substituto do anterior e a mudança foi aprovada pela *European Association for the Study of the Liver* em novembro de 2014.

Objetivos: Proceder à revisão da nomenclatura, atualização da epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da CBP e, sobretudo, explorar os alvos terapêuticos, nomeadamente, o papel da imunoterapia, do ácido ursodesoxicólico (AUDC) e, mais recentemente, do ácido obeticólico (OCA), na história natural da doença.

Desenvolvimento: A CBP é um distúrbio raro que afeta, predominantemente, mulheres na 5ª ou 6ª década de vida. É uma doença hepática colestática crónica, de carácter autoimune, marcada por destruição linfocítica progressiva dos ductos biliares intra-hepáticos que, na ausência de terapêutica efetiva, evolui com fibrose progressiva, cirrose e insuficiência hepática. Os anticorpos antimitocondriais constituem a marca serológica da doença e são a principal ferramenta diagnóstica, dada a sua elevada especificidade. A fadiga e o prurido são manifestações clínicas frequentemente relatadas e que ocorrem independentemente da severidade da CBP. O curso típico da doença mudou substancialmente com a introdução do AUDC, que oferece uma esperança média de vida semelhante à da população geral, com rara evolução cirrótica. No entanto, cerca de 40% dos doentes não responde adequadamente, beneficiando de novas terapêuticas. Os dados relativos à CBP em Portugal são escassos, porém, o seu impacto não é desprezível.

Conclusão: A necessidade de terapêuticas alternativas começou a ser colmatada com a aprovação do OCA, em maio de 2016, pela *Food and Drug Administration* como terapêutica de segunda linha. No entanto, não é eficaz em todos os doentes e os seus resultados clínicos continuam em investigação. Deste modo, é fundamental a crescente compreensão da fisiopatologia da doença, que poderá dar resposta à procura de novos alvos terapêuticos.

Palavras-chave: Cirrose Biliar Primária, Colangite Biliar Primária, AUDC, OCA, Avanços terapêuticos

Abstract

Introduction: The disease called "Primary Biliary Cirrhosis" since 1950 has recently undergone a change in its nomenclature after close collaboration between patient groups and the scientific community. The term "Primary Biliary Cholangitis" (PBC) was chosen as a substitute for the former, and the change was approved by the *European Association for the Study of the Liver* in November 2014.

Objectives: To review the nomenclature, update the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of PBC and, above all, explore therapeutic targets, namely, the role of immunotherapy, ursodeoxycholic acid (UDCA) and, more recently, obeticholic acid (OCA) in the natural history of the disease.

Development: PBC is a rare disorder that predominantly affects women in their 5th or 6th decade of life. It is a chronic, autoimmune cholestatic liver disease, characterized by progressive lymphocytic destruction of the intrahepatic bile ducts which, in the absence of effective therapy, progresses with fibrosis, cirrhosis and hepatic insufficiency. AMA are the serological mark of the disease and the main diagnostic tool, given their high specificity. Fatigue and pruritus are frequent clinical manifestations that occur independently of the severity of the PBC. The typical course of the disease has changed substantially with the introduction of the UDCA, which offers a similar average life expectancy to that of the general population, with rare cirrhotic evolution. However, about 40% of patients do not respond adequately, benefiting from new therapies. Data on PBC in Portugal are scarce, however, its impact is not negligible.

Conclusion: The need for alternative therapies began to be filled with the approval of OCA in May 2016 by *Food and Drug Administration* as second-line therapy. However, it is not effective in all patients and its clinical results are still under investigation. Thus, a growing understanding of the pathophysiology of the disease is essential, which may respond to the search for new therapeutic targets.

Keywords: Primary Biliary Cirrhosis, Primary Biliary Cholangitis, UDCA, OCA, Therapeutic Advances

Índice

	Página
I. Introdução	1
II. Metodologia	3
III. Desenvolvimento	4
1. A Nova Nomenclatura	4
2. Epidemiologia	6
3. Fisiopatologia	7
4. Diagnóstico	11
5. Manifestações Clínicas	18
6. Tratamento	21
7. A CBP em Portugal	35
IV. Conclusão	41
V. Referências Bibliográficas	43
VI. Anexos	49

Índice de Figuras e Tabelas

Figura	Página
1. Fisiopatologia das DHAI	7
2. Estadiamento histológico da CBP	16
3. Lesões histológicas típicas e compatíveis da CBP	17
4. Mecanismos de ação do AUDC	22
5. Aplicativo desenvolvido para o score GLOBE	24
6. Abordagem terapêutica baseada no estágio da CBP	25
7. Principais alvos terapêuticos dos fármacos utilizados na CBP	34
8. Tratamento e resposta ao tratamento da CBP	36
9. Caracterização dos doentes com CBP introduzidos no Liver.pt	37
10. Total de doentes e consultas registados no Liver.pt	38
11. Número de doentes e consultas registados no Liver.pt	39
12. Distribuição das patologias registadas no Liver.pt	39

Tabela	Página
1. Fatores de risco genéticos associados a DHAI	8
2. Fatores de risco ambientais associados a DHAI	9
3. Critérios diagnósticos da CBP	12
4. Cenários de negatividade AMA e/ou M2 na serologia da CBP	15
5. DAI concomitantes em mulheres com CBP	20
6. Critérios de resposta bioquímica ao AUDC	23
7. Desempenho do score <i>Globe</i> e outros critérios de resposta bioquímica	23
8. Panorama nacional da CBP em Portugal	35
9. Recurso ao transplante hepático, fibratos e budesonida na CBP em Portugal	36

Lista de Abreviaturas

2-OADC: 2-Oxo-Acid Dehydrogenase Complex

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

ACA: Anti-Centromere Antibodies

AGA: American Gastroenterological Association

AMA: Antimitochondrial Antibody

ANA: Antinuclear Antibody

Anti-dsDNA: Anti-Double Stranded DNA

Anti-SSA/Ro: Anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A/Ro

APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver

ASBT: Apical Sodium Dependent Bile Acid Transporter

AUDC: Ácido Ursodesoxicólico

BCOADC-E2: Branched Chain 2-Oxoacid Dehydrogenase Complex E

BF: Bezafibrato

CA: Cholic Acide

CAR: Constitutive Androstane Receptor

CBP: Colangite Biliar Primária

CDCA: Chenodeoxycholic Acid

Células Treg: Células T Reguladoras

CEP: Colangite Esclerosante Primária

CHC: Carcinoma Hepatocelular

CID-11: Classificação Internacional de Doenças 11ª Revisão

COBALT: Clinical Outcomes with Obeticholic Acid in Liver Treatment

DAI: Doenças Autoimunes

DCA: Deoxycholic Acid

DHA: Doença Hepática Alcoólica

DHAI: Doenças Hepáticas Autoimunes

EASL: European Association for the Study of the Liver

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FA: Fosfatase Alcalina

FDA: Food and Drug Administration

FF: Fenofibrato

FGF19: Fibroblast Growth Factor 19

FXR: Farnesoid X Receptor

GGT: γ -Glutamyl Transferase

HAI: Hepatite Autoimune

HLA: Human Leukocyte Antigen

HTP: Hipertensão Portal

IFI: Imunofluorescência Indireta

LCA: Lithocholic Acid

LOX: Lysyl Oxidase

LOXL2: Lysyl Oxidase-Like 2

MELD: Model for End-stage Liver Disease

MMF: Micofenolato de Mofetil

MND: Multiple Nuclear Dots

OCA: Obeticholic Acid

OGDC-E2: 2-Oxoglutarate Dehydrogenase Complex E

OMS: Organização Mundial de Saúde

PBC: Primary Biliary Cholangitis

PDC: Pyruvate Dehydrogenase Complex

POISE: PBC OCA International Study of Efficacy

PPARs: Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

PXR: Pregnane X Receptor

QALY: Quality-Adjusted Life Year

RLM: Perinuclear Rim-Like Membrane

RXR: Retinoid X Receptor

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

ISRS: Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

TAUDC: Tauroursodeoxycholic acid

Th1 e Th17: T helper 1 e T helper 17

VDR: Vitamin D Receptor

WB: Western Blot

I. Introdução

O termo “Colangite Biliar Primária” é muito recente e veio substituir a denominada “Cirrose Biliar Primária”. Uma das principais razões para a mudança da nomenclatura deveu-se ao facto de a designação anterior não refletir a história natural da doença na maioria dos doentes.(6)

A CBP é uma doença hepática autoimune colestática rara, com forte predominância feminina, tendencialmente na meia-idade.(7) É caracterizada por inflamação e destruição progressiva dos ductos biliares interlobulares de pequeno e médio calibre, colestase que provoca fadiga e prurido debilitantes, eventualmente cirrose, doença hepática terminal e morte.(8)

O quadro histológico caracteriza-se por uma colangite não supurativa com destruição do epitélio biliar e infiltração portal de células inflamatórias.(7) Os níveis elevados de FA e GGT constituem os marcadores bioquímicos precoces da CBP, enquanto os níveis de bilirrubina elevados se observam em fases mais avançadas. A elevação da FA e da bilirrubina correlaciona-se com a progressão da doença. Pelo contrário, valores mais baixos são preditores de maior sobrevida e de menor necessidade de transplante hepático.(8)

A positividade para títulos séricos elevados de AMA é altamente sugestiva de CBP, sendo detetada em cerca de 95% dos doentes. Além disso, indivíduos assintomáticos AMA-positivos podem eventualmente desenvolver a doença. Os ANA específicos da CBP, com padrões característicos, são encontrados em 25%-40% dos doentes.(7)

Há evidência crescente de que na etiologia da CBP possam estar envolvidos vários fatores (“*multiple hit hypothesis*”), nomeadamente, fatores imunológicos, genéticos, epigenéticos e ambientais.(7)

O AUDC é o tratamento padrão da CBP, melhorando os indicadores bioquímicos e histológicos da atividade da doença e prolongando o tempo de sobrevida livre de transplante, numa proporção significativa de doentes.(7) No entanto, um nível elevado de FA persiste em muitos doentes e, nestes, a mortalidade é significativamente maior quando comparados com a população geral. Daí a necessidade de opções terapêuticas alternativas, que começou a ser colmatada com a aprovação do OCA em maio de 2016.(8)

Devido ao foco nos parâmetros bioquímicos, a associação do OCA à descompensação hepática, progressão para cirrose, sobrevida livre de transplante e morte, ou à resolução/diminuição dos sintomas relacionados com a doença, não foi estabelecida. Deste modo, apesar de o OCA parecer ser um fármaco eficaz no tratamento da CBP, não constitui o fim da pesquisa de terapêuticas efetivas.(9)

Uma melhor compreensão da progressão da doença tem proporcionado o conhecimento de diversos processos, aos quais devem ser dirigidas as intervenções terapêuticas. Avanços recentes têm produzido novos agentes, alguns dos quais deverão ser aprovados num futuro

próximo. Certos agentes já conhecidos continuam a acumular evidências que suportam o seu uso como terapêuticas adjuvantes, em não respondedores à monoterapia com AUDC.(1)

II. Metodologia

A bibliografia utilizada na presente dissertação baseia-se em artigos de investigação e de revisão bibliográfica, pesquisados com recurso a bases de dados eletrónicas, nomeadamente *PubMed*, *Medline*, *Googlescholar*, recorrendo às palavras-chave desta revisão na língua inglesa. Foi também consultada literatura de âmbito académico e o *UpToDate*.

A pesquisa foi efetuada entre setembro de 2016 e abril de 2017. A seleção dos artigos científicos teve em conta não só o corpo do artigo, como também os autores, revista/jornal em que foi publicado e o ano de publicação. Além dos artigos resultantes da pesquisa, foram também alvo de leitura algumas referências bibliográficas dos mesmos.

Os dados relativos ao panorama nacional foram gentilmente fornecidos pela Professora Doutora Isabel Pedroto e complementados com a consulta do Registo Nacional de Doenças Hepáticas (*Liver.pt*).

III. Desenvolvimento

1. A Nova Nomenclatura

A CBP foi descrita, pela primeira vez, por Addison & Gull, em 1851, e Hanot, em 1876. Cem anos após a sua primeira descrição, MacMahon & Thannhauser propuseram o primeiro termo, “Cirrose Biliar Xantomatosa”, com base na formação típica de xantomias à volta dos olhos, em associação com a destruição inflamatória dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos, levando a um tipo de cirrose biliar. No entanto, a formação de xantomias não é muito comum e esta poderá ter sido a razão pela qual o nome “Cirrose Biliar Primária”, proposto um ano mais tarde por *Ahrens et al.*, tenha adquirido uma maior aceitação.⁽¹⁰⁾ Nesta altura, a doença hepática avançada, com evidência clínica e histológica de cirrose, era encontrada na maioria dos doentes. Consequentemente, o termo foi aceite pelos especialistas de várias partes do mundo.⁽¹¹⁾

Sheila Sherlock, em 1959, já se tinha oposto ao termo, dado que muitos dos seus doentes não apresentavam cirrose à altura do diagnóstico e a sobrevida média era de 5,5 anos, mesmo em estádios avançados, ultrapassando os 10 anos em doentes assintomáticos. Em 1965, Rubin, Schaffner e Popper propuseram a denominação “Colangite destrutiva não supurativa crónica” como alternativa. Sherlock advertiu que, embora fosse mais correto, era pouco provável que substituisse o instituído, o que se confirmou 40 anos depois nas *guidelines* americanas e europeias que mantiveram o termo “Cirrose Biliar Primária”.⁽¹⁰⁾

A CBP tem vindo a ser diagnosticada mais precocemente, em fases mais iniciais da doença, quer por parâmetros bioquímicos, quer pelo avanço das técnicas imunológicas.⁽¹⁰⁾ Desde a introdução dos AMA, a maioria dos doentes é diagnosticada em estádios precoces, bem antes de atingirem a condição de cirrose.⁽⁶⁾ O prognóstico melhorou significativamente com a introdução da transplantação hepática ortotópica, nos anos 70 e 80, e do AUDC, nos anos 80 e 90.⁽¹⁰⁾ O AUDC atrasa a progressão histológica.⁽⁶⁾ Atualmente, dois em cada três doentes diagnosticados com CBP e tratados com AUDC têm uma sobrevida expectável que não difere da população geral e apenas uma minoria irá desenvolver cirrose.⁽¹⁰⁾

Dado que a maioria dos casos de CBP nunca irá evoluir para cirrose, o termo “Cirrose Biliar Primária” era, na perspetiva dos doentes, angustiante, estigmatizante e penalizador em termos sociais e profissionais. Nos últimos anos, doentes e médicos têm trabalhado em conjunto para chegar a um consenso relativamente à mudança de nome.⁽¹²⁾ Nos dias 23 e 24 de maio de 2014, realizou-se, em Milão, a segunda conferência da EASL sobre “Cirrose Biliar Primária”. Nesta conferência, dois representantes de grupos de doentes de diferentes partes do mundo requereram a mudança do nome com o objetivo de corrigir a falta de exatidão e remover o estigma associado ao mesmo. Esta iniciativa seguiu-se a reuniões prévias entre advogados de doentes e médicos especialistas, durante o Congresso Hepático Internacional da EASL em 2014, em Londres, e a um estudo mundial realizado por grupos de apoio aos

doentes, em mais de 1200 doentes com CBP. As discussões intensas antes, durante e após a conferência de Milão levaram à visão generalizada de que o termo “Cirrose Biliar Primária” deveria ser alterado e o acrónimo CBP mantido. Um termo curto e simples devia ser escolhido dado que a fisiopatologia exata da CBP continua indefinida. Entre os membros da EASL, da AASLD, da APASL e dos especialistas japoneses, a maioria concordou com a alteração do nome e com a manutenção do acrónimo CBP. De entre os termos propostos, a maioria preferia o termo “Colangite Biliar Primária”.(10) O consenso final foi o de que este termo fornece a descrição mais precisa da doença, em sintonia com a descrição histológica de *Rubin et al.*, em 1965.(12) No entanto, o termo escolhido não é isento de críticas. Alguns especialistas consideram que “colangite” não reflete com exatidão as características patológicas hepáticas observadas e outros consideram-no uma tautologia.(10, 11) Uma outra preocupação prende-se com a possível confusão, na prática clínica, com outras formas de colangite imunomediada, como a CEP, diferindo o acrónimo em apenas uma letra.(10, 12) A proposta de alteração do termo foi aprovada pela EASL em novembro de 2014, pela AASLD em abril de 2015 e pela AGA em julho de 2015. A OMS está, pela primeira vez, a solicitar a colaboração dos médicos no processo de revisão dos códigos de diagnóstico e sintomas (CID-11).(10) Embora esta alteração na terminologia reflita com maior precisão a história natural da CBP, destaca igualmente as lacunas existentes na etiologia da mesma.(12)

2. Epidemiologia

A CBP é mais frequente entre a quinta e sexta décadas de vida e apresenta um rácio mulher/homem de 10:1, à semelhança da maioria das DAI.(5, 13)

A sua incidência e prevalência diferem consoante a estratégia de pesquisa aplicada, a população em estudo e o controlo da localização e averiguação dos casos.(14) No entanto, relatórios recentes sugerem que a sua incidência está a aumentar.(15)

Numa revisão sistemática, que analisou vinte e quatro estudos epidemiológicos de base populacional, as taxas de incidência e prevalência da CBP, entre 1972 e 2007, na Europa, América do Norte, Ásia e Austrália, variaram entre 0.33 a 5.8 por 100.000 habitantes/ano e entre 1.91 a 40.2 por 100.000 habitantes, respetivamente. O aperfeiçoamento das ferramentas diagnósticas, o maior conhecimento da doença e as estratégias mais exaustivas de localização de casos, nomeadamente o registo eletrónico e a criação de *guidelines* para os estudos epidemiológicos, contribuíram, provavelmente, para o aumento das taxas de incidência e prevalência ao longo dos anos. Do mesmo modo, o acesso às modalidades terapêuticas aumenta não só a prevalência, como também as diferenças globais, dado não estar distribuído equitativamente pelo mundo.(14)

As diferenças entre os dois sexos são notáveis, com uma proporção média de 92% dos casos a ocorrerem em mulheres.(14) No entanto, dados obtidos a partir de centros de referência demonstram que a prevalência é fortemente enviesada, possivelmente pelo elevado uso de cuidados médicos pelas mulheres.(13) Atualmente, permanece incerto se o ratio entre sexos varia entre populações de diferentes áreas geográficas, com diferentes origens étnicas, ou se é uma consequência de diferenças na qualidade do estudo.(14)

Várias evidências apontam para a etiologia autoimune como sendo a mais provável desencadeadora da CBP, resultando de uma interação complexa entre a genética e o meio ambiente. Além de infeções e fatores de estilo de vida, vários desencadeantes ambientais têm sido sugeridos nos últimos trinta anos, podendo contribuir parcialmente para as diferenças na distribuição geográfica. A associação significativa encontrada entre um grupo de doentes com CBP e locais de resíduos tóxicos contaminados em Nova Iorque suporta a hipótese de que as toxinas ambientais desempenham um papel no desenvolvimento da CBP.(14)

As estimativas epidemiológicas podem ser apenas a ponta do icebergue. Por exemplo, a incidência de AMA-positivos sem doença hepática é duas vezes superior à sua incidência com doença hepática. O significado deste achado não é claro, podendo representar um reservatório escondido de doença futura ou, alternativamente, ser apenas uma anormalidade imunológica sem consequências clínicas. Adicionando a estas observações o curso longo e, muitas vezes, assintomático da CBP, tornam-se evidentes as fragilidades dos estudos epidemiológicos.(16)

Até então, sem evidências de diferença de género na sobrevida, têm surgido novos estudos neste sentido, nomeadamente, um estudo de base populacional, entre 2000 e 2009, na Itália

e na Dinamarca o qual concluiu que o sexo feminino, apesar de ser o mais frequentemente afetado, parece ter um melhor prognóstico. Este estudo documentou uma mortalidade relativa mais elevada no sexo masculino, independentemente da maior mortalidade na população geral. Várias hipóteses parecem justificar este aumento de mortalidade, incluindo a falta de adesão, as exposições ambientais adicionais e os fatores desconhecidos relacionados com o género que podem modelar a imunidade. *Carbone et al.*, num estudo recente no Reino Unido, demonstraram que os homens são menos sintomáticos, o que pode atrasar o diagnóstico, e significativamente menos propensos a responder ao AUDC.(13)

3. Fisiopatologia

A fisiopatologia da CBP permanece um enigma.(10) Uma sequência complexa de eventos conduz à apresentação de autoantígenos às células imunes, com surgimento de uma resposta aberrante e posterior lesão hepática/biliar.(17) De seguida, são explorados os principais fatores que poderão estar na origem dessa resposta, resumidamente representados na figura 1.

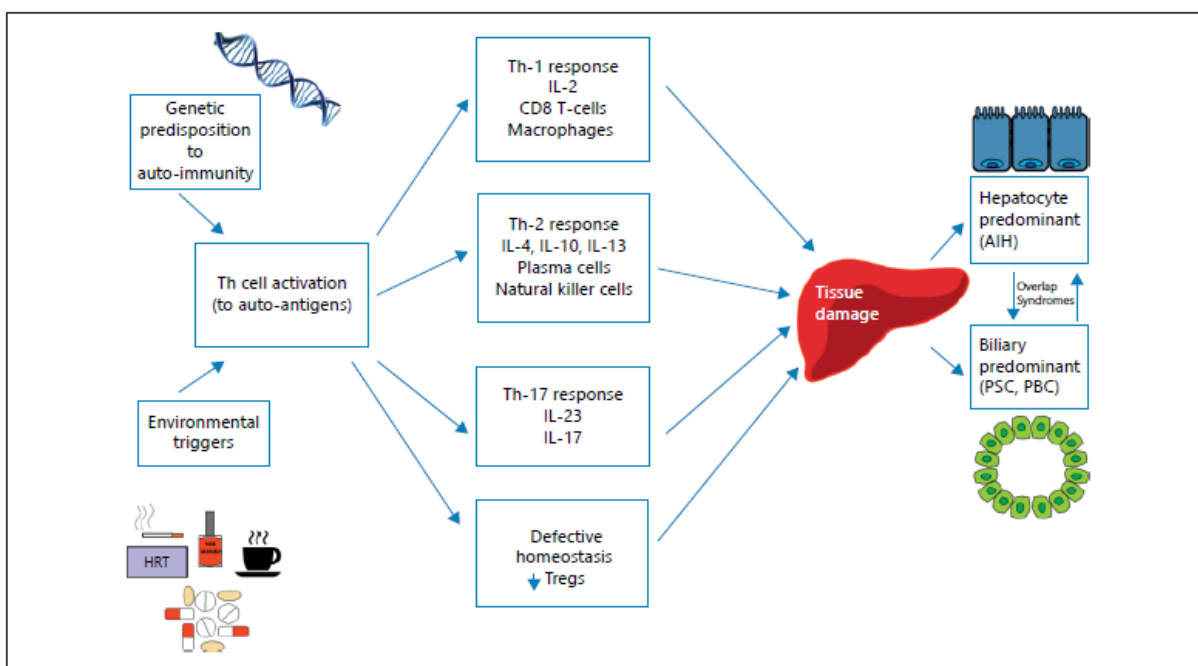


Figura 1- Fisiopatologia das DHA(17)

AIH: Autoimmune Hepatitis, PSC: Primary Sclerosing Cholangitis, PBC: Primary Biliary Cholangitis

3.1 Fatores Genéticos

A CBP é uma patologia hereditária, com uma prevalência familiar bem estabelecida, e que varia entre 1.33% a 9.00%. O risco relativo de recorrência num irmão é semelhante ao de outras DAI e a taxa de concordância em gémeos monozigóticos é a maior entre as mesmas. A existência de um familiar de primeiro grau com a doença é um fator de risco independente.

Os familiares dos doentes, que pertençam ao sexo feminino, têm um risco aumentado de desenvolver a doença.(7, 16) Os dados anteriormente mencionados sugerem que um importante fundo genético participa na fisiopatologia da CBP.(16)

A maioria das associações genéticas é derivada do complexo HLA. Os estudos realizados sugerem que, na população europeia, a CBP esteja associada tanto a haplótipos de risco como a haplótipos protetores. Além das associações com o HLA, genes relacionados com a regulação dos componentes do sistema imune, inato e adaptativo parecem estar igualmente envolvidos (Tabela 1). O gene IRF5 é particularmente importante, dado que está envolvido no desenvolvimento de células dendríticas, na polarização macrofágica e na diferenciação Th1-Th17. Assim, pode representar uma ligação importante entre a resposta imune inata e a resposta adaptativa. Estudos realizados no Japão corroboram a heterogeneidade genética da CBP. *Loci* de risco significativo em europeus não foram associados à CBP no Japão e outros *loci* importantes na população japonesa não foram identificados em europeus.(16)

Tabela 1- Fatores de risco genéticos associados a DHAI(17)

Diagnosis	Genetic association
AIH	<p>HLA associations Associated with increased risk: A1, B8, DQA1*05:01, DQB1*02:01, DQB1*06, DR4*04:04, DRB*04:05, DRB1*01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*13:01, DRB1*14, DRB3*01:01 Protective: DRB5*01:01, DRB1*15:01, DQB1*04, DQB1*03:01</p> <hr/> <p>Non-HLA association candidate genes SR2B3</p>
PBC	<p>HLA associations <u>Associated with increased risk:</u> DPB1*03:01, DQA1*04:01, DQB1*03:02, DQB1*04:02, DQB1*04:01, DQB1*06:01, DRB1*04:05, DRB1*08:01, DRB1*08:03, DRB1*14, B*39:05 <u>Protective:</u> DQA1*01:02, DQA1*05:01, DQB1*03:01, DQB1*06:02, DQB1*06:04, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:02, DRB1*15:01, B*07:02</p> <hr/> <p>Non-HLA association candidate genes SH2B3, MMEL1, DENND18, IL1RL1, IL1RL2, STAT4, STAT1, CCL20, PLCL2, CD80, IL12A, DGKQ, NAKB1, IL7R, IL12B, IL12RB2, OLIG3, ELMO1, TNFSF15, TNFSF1A, TNFSF11, POU2AF1, CXCR5, DDX6, LTBR, TYK2, SPIB</p>
PSC	<p>HLA associations Associated with increased risk: B*08:01, DRB1*03:01, DQA1*05:01, DQB1*02:01, DRB1*13:01, DQA1*01:03, DQB1*06:02, DRB1*01:01, DQA1*01:01 Protective: DQA1*02:01, DQA1*03, DQA1*05:01, DQB1*03:01, DQB1*03:02, DQB1*03:03, DRB1*04:01, DRB1*07:01, DRB1*11:01, DRB4*01:03, DRB4*01:03, DRB4*02:02</p> <hr/> <p>Non-HLA association candidate genes SH2B3, MMEL1, TNPSF1, BCL211, CD28, GPR35, MST1, IL2, IL21, BACK2, IL2RA, SIK2, HDAC7, FUT2, PSMG1</p>

AIH: Autoimmune Hepatitis, PSC: Primary Sclerosing Cholangitis, PBC: Primary Biliary Cholangitis; HLA: Human Leukocyte Antigen

3.2 Fatores Ambientais

Os fatores de risco ambientais, como o tabagismo, a terapêutica de reposição hormonal e as infeções urinárias recorrentes estão igualmente associados à fisiopatologia da CBP.(17) Pelo contrário, os contraceptivos orais poderão exercer um papel protetor.(16)

As infecções têm sido implicadas devido ao mecanismo de mimetização molecular.(16) Algumas bactérias, como a *Escherichia Coli*, podem causar reações cruzadas com proteínas mitocondriais, o que explicaria a maior prevalência de infecções urinárias recorrentes nestes doentes.(17) Paralelamente, constituintes dos ácidos nucleicos do *Propionibacterium Acnes* são detetados em granulomas do tecido hepático na CBP e *Novosphingobium Aromaticivorans*, uma bactéria comensal intestinal, tem sido igualmente proposta como desencadeadora da doença.(16, 18) Outros fatores infecciosos associados à CBP incluem os lipopolissacarídeos, o ácido lipoteicoico, a *Helicobacter*, o β -retrovírus e a Clamídia. Nenhum microrganismo parece estar relacionado com a progressão ou com a gravidade da doença.(16)

A prevalência da CBP é superior na proximidade de zonas industriais e de instalações de eliminação de resíduos tóxicos, sugerindo que, entre outros, os cosméticos e os aditivos alimentares podem estar envolvidos no desenvolvimento da doença.(18) O domínio lipoil do componente E2 do PDC (PDC-E2) pode ser alterado por um xenobiótico químico mimetizador, quebrando a autotolerância imunológica. Pensa-se que potenciais xenobióticos, como o ácido 2-octinóico, se encontrem em substâncias a que os doentes estão comumente expostos, como o verniz das unhas, a tinta de cabelo e os produtos químicos de limpeza.(17) (Tabela 2).

Tabela 2- Fatores de risco ambientais associados a DHAI(17)

Associations with disease	
AIH	Nitrofurantoin Minocycline Hepatitis A infection
PBC	Smoking HRT Frequent urinary infections Nail varnish Hair dye Cholestasis of pregnancy Industrial waste sites Paracetamol use
PSC	IBD Smoking (protective) Coffee Hormonal contraception Diet

AIH: Autoimmune Hepatitis, PBC: Primary Biliary Cholangitis, PSC: Primary Sclerosing Cholangitis, HRT: Hormone Replacement Therapy, IBD: Inflammatory Bowel Disease

3.3 Fatores Epigenéticos

Os mecanismos epigenéticos têm a capacidade de determinar a função e a atividade genética, são afetados pela idade e sofrem a influência de fatores ambientais. Deste modo, poderão representar a ligação entre os fatores genéticos e ambientais, influenciando o início e a evolução da CBP.(19)

Diversos mecanismos, como a alteração na arquitetura cromossômica, a monossomia do X nas mulheres, a perda do cromossoma Y nos homens, a modificação de histonas, a metilação do DNA e os transcritos de RNA longo não codificante têm sido sugeridos como intervenientes na fisiopatologia.(20)

Um estudo revelou que a maioria dos genes hipermetilados que mapeiam o cromossoma X dos doentes com CBP estão de acordo com a predominância feminina da doença.(19)

Os MicroRNAs são capazes de controlar a expressão genética, promovendo ou suprimindo a autorreatividade nas DAI. O microRNA-506, altamente expresso na CBP, está relacionado com a diminuição da atividade do trocador aniônico 2 (AE2) envolvido na secreção de bicarbonato.(1, 19, 21) Determinados SNPs, que se ligam preferencialmente a promotores e intensificadores de elementos das células B, podem estar igualmente implicados.(19)

São necessários mais estudos para a compreensão da epigenética na CBP e identificação de alvos específicos, como marcadores de diagnóstico, progressão e abordagem terapêutica.(19)

3.4 Fatores Imunológicos

A perda específica de tolerância imunológica a um antígeno mitocondrial, a subunidade PDC-E2, é característica da doença. Os AMA são dirigidos contra um epítipo, altamente específico, do domínio lipoil da PDC-E2, e a sua alteração conformacional é essencial para o desenvolvimento da CBP. Adicionalmente, modelos murinos indicaram um papel das células T reguladoras e células T CD8+ autorreativas, bem como uma diminuição das células B reguladoras.(17) Caracteristicamente, a CBP apresenta uma colangite linfocítica com predomínio de células T.(21)

A sinalização via IL-23/Th17 parece particularmente importante na fisiopatologia, mas os seus mecanismos exatos não estão definidos. As células Th17 secretam citocinas pró-inflamatórias como IL-17 e TNF α . Na CBP, há um predomínio destas células e de citocinas IL-12. A IL-12 estimula os linfócitos T e células NK, via fatores de sinalização como STAT 4, para a produção de citocinas essenciais à função das células Th1.(17) As células Th1 medeiam respostas inflamatórias críticas na perda de tolerância imunológica às células epiteliais biliares.(22)

3.5 Colangiócitos, Lesão Biliar e Fibrose

Os colangiócitos podem ser a chave da progressão da doença. Quando estas células não completam corretamente a apoptose, podem preservar autoantígenos nos corpos apoptóticos que, sendo reconhecidos pelos autoanticorpos, criam uma resposta imune. Além disso, evidenciam aumento da senescência celular, contribuindo para a ductopenia descrita na CBP. Os colangiócitos expressam receptores *Toll-Like* que reconhecem patógenos e iniciam cascatas pró-inflamatórias.(17)

A biliar não é inerte, contendo substâncias com potencial tóxico para os colangiócitos e hepatócitos. Os colangiócitos apresentam mecanismos protetores, como a ligação do colesterol aos ácidos biliares, prevenindo a toxicidade. No entanto, defeitos nas proteínas de transporte que mantêm esse processo (como MDR3) levam a lesão e fibrose. Outro mecanismo protetor é o “*Biliary HCO₃⁻ Umbrella*”, em que a secreção biliar de HCO₃⁻ protege os colangiócitos dos efeitos deletérios dos ácidos biliares hidrofóbicos.(17)

4. Diagnóstico

A progressão da CBP é variável e um diagnóstico preciso e precoce é extremamente importante. O tratamento imediato, mesmo em fase assintomática, pode retardar a progressão e melhorar a sobrevida.(20)

O diagnóstico é feito após a exclusão de outras causas de colestase e baseia-se numa combinação de evidências clínicas, bioquímicas, imunológicas e, eventualmente, histológicas. Deve cumprir, pelo menos, 2 de 3 dos seguintes critérios (tabela 3):(15, 20)

- 1) Características clínicas e/ou biológicas de colestase (elevação de enzimas colestáticas sem explicação só é critério se presente em 2 ocasiões com, pelo menos, 6 meses de intervalo)(20, 23, 24)
- 2) Presença de AMA com títulos $\geq 1:40$ (24)
- 3) Biópsia hepática com achados histológicos consistentes com CBP (especificamente, colangite não supurativa e lesão ductal biliar interlobular)(20, 24)

Tabela 3- Critérios diagnósticos da CBP(23)

-	Detection of antimitochondrial antibody reactivity in bodily fluids
-	Clinical and/or biological characteristics of cholestasis
o	Pruritus
o	Increased IgM levels
o	Increased alkaline phosphatase
o	Increased cholesterol
o	Elevated levels of gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)
o	Antinuclear antibodies, anti-smooth muscle antibodies, rheumatoid factor (not necessarily present)
o	Elevation of serum bilirubin indicates disease progression and worsening prognosis
-	Histological changes associated with cholestasis
o	Florid biliary lesions
o	Portal granulomas
o	Lymphocytic inflammation
*Positive diagnosis of PBC is required with at least two of the three above criteria	

PBC: Primary Biliary Cholangitis

4.1 Testes Laboratoriais

4.1.1 Marcadores Bioquímicos

A CBP apresenta uma lesão biliar de natureza focal-segmentar. No estágio inicial da doença, apenas a FA está aumentada, sem evidências de icterícia, colestase histológica ou padrão agudo tipo colangite. As causas comuns de colestase (como fármacos, vírus e obstrução mecânica de grandes ductos biliares) originam uma lesão difusa ou quase difusa, contrastando com a anterior. Além disso, estas causas são caracterizadas por episódios de icterícia aguda ou subaguda, colestase histológica e até colangite aguda. Habitualmente, a icterícia da CBP surge apenas em doentes com ductopenia severa, cirrose tardia ou na presença de uma causa concomitante.(4)

Na avaliação da FA sérica, devem ser excluídas outras possíveis causas de elevação(4):

- Origem extra-hepática (osso, intestino, leucócitos)
- Amostras sanguíneas pós-prandiais
- Mulheres idosas (Doença de Paget, osteomalácia, neoplasias malignas, fraturas recentes)
- Elevações artificiais (Elevados níveis de IgG)

Na prática clínica, a elevação sérica da FA de causa hepática é geralmente acompanhada pela elevação simultânea de GGT e/ou bilirrubina conjugada.(22)

Apesar de as aminotransferases séricas (ALT e AST) e da bilirrubina conjugada poderem estar igualmente aumentadas, não representam marcadores diagnósticos da CBP.(25) Tendo em conta a bioquímica, a CBP pode ser dividida em: doença de estágio precoce, com albumina e bilirrubina total normais; doença moderadamente avançada, com albumina baixa ou bilirrubina total elevada; e doença avançada, com albumina baixa e bilirrubina total elevada.(26)

4.1.2 Marcadores Imunológicos

➤ **AMA**

Desde 1965 que é conhecida a correlação entre os AMA e a CBP. Estes anticorpos são detetados em cerca de 90-95% dos doentes, mas em menos de 1% da população geral, e apresentam uma especificidade de mais de 95% para a doença, pelo que são considerados a chave diagnóstica da mesma.(20, 24, 25)

Os AMA têm como alvo o 2-OADC, em particular as subunidades E2 do PDC. Pensa-se que o complexo PDC-E2 será o autoantigénio *major* no processo imune da doença.(24) Assim, se disponíveis, podem ser usados testes anti-AMA-M2 (anti-PDC-E2).(25) Os autoanticorpos são também dirigidos para outras subunidades E2 do 2-OADC, como o OGDC-E2 e o BCOADC-E2, e, em menor extensão, para as subunidades E1 e E3.(20)

Os AMA incluem os 3 isótipos principais de imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) e são detetados mais comumente através de cinco técnicas: IFI, WB, ELISA, *luminex beads assay* e ensaios de inibição enzimática.(20, 23)

A IFI é considerada a técnica padrão. No entanto, é um método trabalhoso, demorado, não completamente automatizado e dependente do observador. Por outro lado, a identificação dos alvos moleculares dos AMA permitiu o estabelecimento de ensaios de base molecular (ELISA e WB), usando antígenos recombinantes ou purificados. Consequentemente, quando os AMA são detetados por IFI, é usualmente necessária uma análise adicional, utilizando preparações antigénicas molecularmente definidas. Para a subclassificação dos AMA, são necessários, pelo menos, os três epítomos imunodominantes PDC-E2, OGDC-E2 e BCOADC-E2. A investigação deve incluir ainda os três grandes isótipos de imunoglobulinas.(20)

O uso de proteínas de fusão recombinante (MIT3 ou M2-E3), composta pelos domínios das subunidades E2 dos três epítomos, proporciona uma maior sensibilidade e especificidade. Quando a suspeita diagnóstica é elevada, mas os resultados dos testes diagnósticos de primeira linha são negativos, devem ser utilizados ensaios que incluam ANA recombinantes, sobretudo sp100 e gp210. Ensaios que combinam, por exemplo, antígenos mitocondriais e nucleares podem ser usados como primeira linha, aumentando a sensibilidade diagnóstica,

sobretudo em casos AMA-negativos. Não existe nenhum ensaio com 100% de sensibilidade e especificidade para a detecção dos AMA, pelo que a IFI deve ser mantida como procedimento de primeira linha.(20)

Os AMA podem ser detetados em indivíduos assintomáticos com testes de função hepática normais, precedendo as manifestações clínicas e bioquímicas da doença em vários anos.(20, 24) Em cerca de 40% destes indivíduos foram encontradas evidências histológicas de CBP e o seguimento a longo prazo sugere que a doença irá desenvolver-se na maioria.(20)

A mortalidade associada aos AMA-positivos sem manifestações de CBP é maior, independentemente do risco de desenvolver a doença. Tal deve-se ao facto de estes doentes morrerem, sobretudo, por neoplasias malignas primárias não-hepáticas ou hematológicas, cujo risco não está aumentado na CBP.(27)

É essencial saber em que circunstâncias os AMA-positivos estão associados a doença subjacente indolente e lentamente progressiva, que poderá necessitar de tratamento com AUDC.(27) Assim, a EASL aconselha que os doentes com FA e GGT normais, mas com estigma serológico de CBP, sejam reavaliados clínica e bioquimicamente de forma anual.(25)

A correlação clínica entre os AMA e a progressão da CBP não foi estabelecida pela maioria dos estudos. No entanto, alguns sugerem que as concentrações elevadas de AMA predizem a progressão da doença e estão estreitamente relacionadas com o grau de insuficiência hepática.(20)

Em mais de metade dos casos e, normalmente, nas fases mais precoces da doença, a CBP pode apresentar algumas alterações hepáticas que, juntamente com dificuldades diagnósticas, levaram a que, no passado, esses casos fossem denominados de “colangite autoimune”. Todavia, os estudos que compararam a colangite autoimune com a CBP clássica não encontram diferenças clinicopatológicas, serológicas ou de resposta à terapêutica significativas, além da negatividade dos AMA. Consequentemente, o termo foi substituído por “CBP-AMA negativa”.(4)

Até 5-10% dos doentes com CBP são AMA-negativos.(20) Doentes sem AMA detetáveis (até 20% em IFI), mas com sintomas e sinais de CBP, apresentam uma história natural da doença semelhante aos AMA-positivos. O uso complementar de IFI, ELISA e WB revelou que a maioria dos doentes, inicialmente considerados AMA-negativos, são AMA-positivos. Além disso, o uso de ANAs específicos para a CBP diminuiu o número de casos AMA-negativos para menos de 5%.(4) Os vários cenários de negatividade AMA/M2 na serologia da CBP estão representados na tabela 4. O tipo de AMA não altera a resposta ao AUDC ou ao transplante hepático em doentes com características clínicas, bioquímicas e histológicas de CBP.(28)

Tabela 4- Cenários de negatividade AMA e/ou M2 na serologia da CBP (4)

AMA (IF)	M2 (ELISA, IB)	Specific ANA's (IF, ELISA, IB)	Comment ^a
—	+	—/+	Diagnosis is PBC
+	—	—/+	Diagnosis is PBC
—	—	+	Diagnosis is PBC
—	—	—	Diagnosis may or may not be PBC (liver biopsy is mandatory)
Low titers (< 1/40) may be false positive, use serology in right clinical context (in individuals presenting with cholestatic features).			
^a AMA or M2 negativity is largely due to technical limitations of tests.			

PBC: Primary Biliary Cholangitis

➤ ANA

Os ANA-CBP específicos estão presentes em cerca de 50% dos doentes, com possível valor diagnóstico e prognóstico. Estes anticorpos são maioritariamente dirigidos ao sp100 e à gp210 e estão associados aos padrões de imunofluorescência característicos MND e RLM, respetivamente.(7, 20)

Os anticorpos anti-gp210 são altamente específicos e persistem após o transplante hepático, não tendo sido encontrada qualquer relação com a recorrência da doença. Por sua vez, os anticorpos anti-sp100 são detetados em 20-40% dos doentes e têm sido associados a uma progressão desfavorável da doença. Um estudo demonstrou que a sua diminuição está associada à resposta ao AUDC e melhoria no *score* de risco Mayo, podendo constituir uma ferramenta útil na seleção de doentes para tratamentos alternativos.(20) Deste modo, em doentes com elevada suspeita clínica e AMA-negativos, a presença de sp100 e gp210 em ELISA é considerada diagnóstica.(24)

Certos ANA não específicos da CBP, como os ACA, anticorpos anti-SSA/Ro-52kDa e anti-dsDNA, são também frequentemente encontrados.(20)

Apesar dos avanços no diagnóstico da CBP, alguns doentes não apresentam marcadores serológicos e podem permanecer por diagnosticar. Neste sentido, há evidência de que novos marcadores biológicos, como autoanticorpos, polimorfismos genéticos, metabolitos e microRNAs possam auxiliar no diagnóstico e gestão da doença.(20)

4.2 Histologia

A biópsia hepática não é mandatória para o diagnóstico da CBP em doentes com padrão enzimático colestático e AMA-positivos.(4) No entanto, pode ser útil em casos duvidosos para confirmar as características histológicas da CBP.(15) É igualmente útil para avaliar a atividade e estágio da doença. O estadiamento histológico da CBP (I-IV), representado na Figura 2, foi proposto por *Ludwing et al.* e Scheuer, de acordo com o grau de lesão ductal biliar, inflamação e fibrose.(25) Quando a inflamação portal é marcada e a lesão ductal biliar aparente, é

utilizado o termo “lesão ductal florida”, de natureza linfocítica ou granulomatosa, virtualmente patognomônico da CBP. Contudo, apesar de muito típica, esta lesão está presente em menos de metade das biópsias. Os restantes achados (inflamação portal, hepatite de interface, fibrose e algum grau de proliferação ductal) são considerados compatíveis com a doença, mas necessitam de outras características clínicas e serológicas que suportem o diagnóstico (Figura 3).(4)

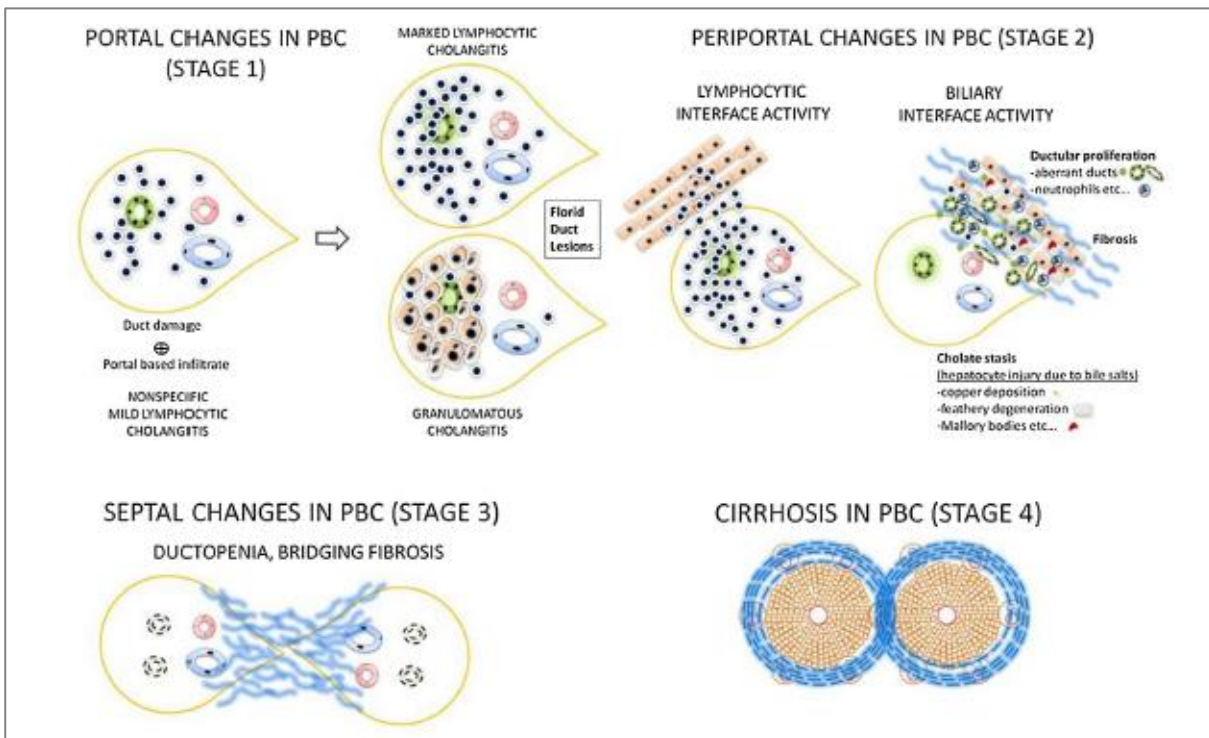


Figura 2– Estadiamento histológico da CBP (4)

PBC: Primary Biliary Cholangitis

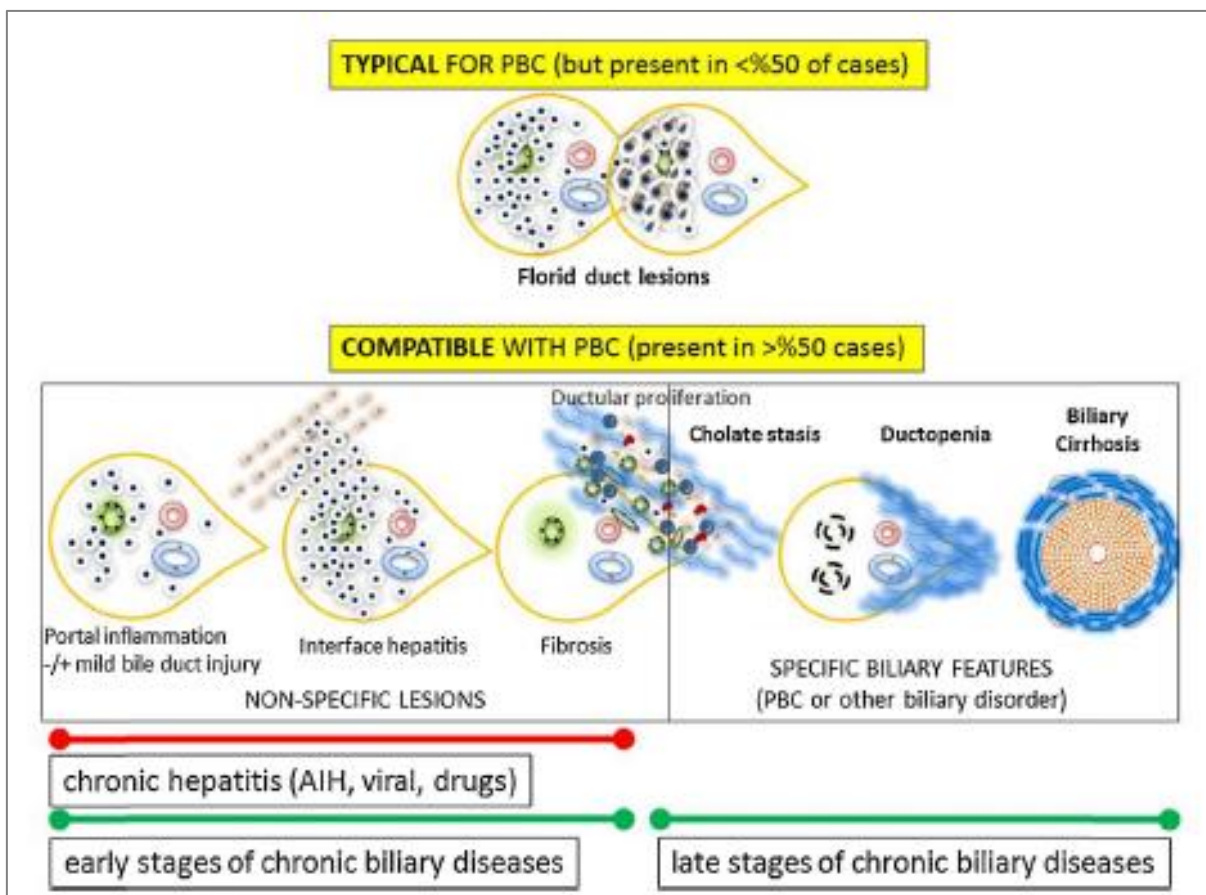


Figura 3- Lesões histológicas típicas e compatíveis da CBP(4)

PBC: Primary Biliary Cholangitis, AIH: Autoimmune Hepatitis

Recentemente, foi proposto um novo sistema de estadiamento para a CBP, baseado na atividade histologicamente observada de colangite crônica e hepatite. Esta abordagem identifica quatro estádios diferentes atribuindo uma pontuação de 0-3 a três componentes histológicos: fibrose, perda de ductos biliares e deposição de grânulos orceína-positivos. Uma pontuação total de 0 identifica o estágio 1 (progressão mínima ou ausente), 1-3 o estágio 2 (progressão leve), 4-6 o estágio 3 (progressão moderada) e 7-9 o estágio 4 (progressão avançada). Comparativamente aos sistemas de estadiamento estabelecidos, o novo sistema previu com maior precisão o prognóstico aos 10 anos, particularmente o desenvolvimento de cirrose e das suas complicações.(22)

4.3 Imagiologia

A CBP não causa alterações hepáticas morfológicas passíveis de serem detetadas por imagem. No entanto, em casos de suspeita da doença deve ser realizada uma ultrassonografia abdominal para descartar causas extra-hepáticas de colestase ou neoplasias hepáticas. A imagiologia hepática é igualmente útil para identificar sinais de CBP avançada, que se assemelham aos de outras doenças hepáticas crônicas.(22)

5. Manifestações Clínicas

A CBP é uma causa *major* de morbimortalidade hepática nos países ocidentais. Apesar de se apresentar de forma assintomática na maioria dos doentes (até 70%) e ser detetada por análises de rotina, cerca de 89% irão desenvolver sintomas num período médio de 17.8 anos após o diagnóstico.(4, 15) À altura do diagnóstico, aproximadamente 20% dos doentes exhibe sintomas não específicos, como fadiga e prurido, e 10% cirrose e má absorção.(4)

A fadiga é o sintoma mais comum, afetando cerca de 80% dos doentes.(5) É extremamente debilitante, sobretudo porque não melhora com os tratamentos convencionais, não apresenta qualquer tratamento específico e as terapêuticas de segunda linha emergentes não parecem ter qualquer efeito.(29) Desta forma, associa-se a incapacidade de trabalho, depressão, diminuição da qualidade de vida e aumento da mortalidade. A sua etiologia não é bem compreendida na CBP, mas envolve mecanismos mediados centralmente e não está relacionada com a severidade da doença.(5)

O prurido é o segundo sintoma mais comum, afetando cerca de 20-70% dos doentes.(5) É mais específico, frequentemente precede o aparecimento de icterícia e pode ser leve ou grave, por vezes, debilitante. Tal como a fadiga, a sua presença e severidade tende a flutuar ao longo do curso da doença e não está necessariamente relacionado com o estágio e atividade da CBP. O prurido colestático causa uma coceira intensa, por vezes intolerável, que leva ao aparecimento de arranhões, escoriações, privação do sono, depressão e até ideação suicida. A sua etiologia é desconhecida, apesar de existirem alguns mecanismos propostos.(4, 5) Devem ser dados conselhos práticos aos doentes, nomeadamente quanto ao uso de emolientes e banhos de água fria para aliviar a sintomatologia. A colestiramina é a terapêutica de primeira linha, seguida da rifampicina e dos antagonistas opióides. Os ISRS são utilizados na ausência de resposta a outros agentes. Ainda assim, uma parte considerável dos doentes não responde a nenhum destes fármacos e requer abordagens experimentais, incluindo a fototerapia com luz UV, plasmaferese, *molecular absorbance recirculating system (MARS)* e drenagem nasobiliar.(22, 30) A plasmaferese foi considerada um método promissor para reduzir o prurido intratável, mesmo em estágio cirrótico.(31) De acordo com as diretrizes atuais, o prurido persistente e intratável resistente à terapêutica médica constitui uma indicação para transplante hepático.(22)

Os sintomas sistémicos têm frequentemente um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. Um estudo, que utilizou a maior coorte prospetiva de CBP existente (*UK-PBC patient cohort*), concluiu que a maioria dos doentes não sente a sua qualidade de vida diminuída; no entanto, o contrário é reportado numa minoria significativa de doentes. Com a exceção dos agentes antiprurido, nenhum tratamento foi comprovadamente eficaz na melhoria da qualidade de vida. A lacuna terapêutica entre o prognóstico da doença, que melhora com o tratamento, e a qualidade de vida, que não melhora, salienta a necessidade de novas terapêuticas.(32)

A idade de apresentação da doença parece estar relacionada com o impacto na percepção da qualidade de vida e severidade dos sintomas. Os doentes jovens apresentam maior grau de fadiga, menor resposta ao AUDC e maior probabilidade de necessitarem de transplante hepático. Um aumento de 10 anos na idade de apresentação foi associado a uma diminuição de 14% no risco de má qualidade de vida. Assim, a biologia e/ou história natural da CBP poderá diferir entre grupos de doentes, com os mais jovens a apresentarem uma forma mais agressiva ou diferente da doença. No entanto, a relação entre os sintomas e o impacto na qualidade de vida é complexa. A personalidade e os mecanismos de *coping* atuam como importantes modificadores individuais da doença e os jovens contam menos frequentemente com redes de apoio. Estas descobertas desafiam a visão de que a CBP é uma condição relativamente benigna, típica de pessoas mais velhas e com consequências clínicas limitadas, enfatizando a necessidade de considerar e abordar o seu impacto em todos os doentes, nomeadamente nos mais jovens.(32)

Constituem preditores de má qualidade de vida, por ordem decrescente, o isolamento social, a fadiga, a ansiedade e a depressão. A menor capacidade funcional imposta pela fadiga e as implicações sociais do prurido limitam a vida social dos doentes.(32)

Podem ocorrer alterações cerebrais na CBP, potencialmente como resultado dos processos colestáticos e/ou inflamatórios. Estas alterações estão ligadas aos sintomas sistémicos de fadiga e ao comprometimento cognitivo. Dados recentes revelaram que a severidade de ambos os sintomas, após transplante hepático, é semelhante à da população não transplantada, sugerindo que o processo responsável não é reversível por transplantação. Foi realizado um estudo com o objetivo de avaliar se as alterações cerebrais ocorrem precocemente na CBP, o que poderia explicar a dificuldade no tratamento destes sintomas. As anomalias neuroimagiológicas encontradas sugeriram que as alterações cerebrais ocorrem meses após o diagnóstico, ainda antes da ocorrência de lesão hepática significativa. O estudo identificou marcadores de alterações cerebrais e potenciais alvos de resposta terapêutica para a normalização da função cerebral. Se os resultados se confirmarem e as alterações cerebrais estiverem relacionadas com a fisiopatologia dos sintomas, o tratamento precoce e agressivo, com uma terapêutica anticoléstática efetiva, poderá diminuir o desenvolvimento de sintomas do SNC. Assim, evitar-se-ia a acumulação de lesões cerebrais enquanto se aguarda uma resposta terapêutica ao AUDC e OCA.(33)

5.1 Doenças e complicações associadas

Os doentes com CBP, particularmente as mulheres, têm uma maior propensão para desenvolver DAI concomitantes. Esta associação pode chegar a 55% dos casos e a Síndrome de Sjögren representa a patologia mais frequente nas mulheres (tabela 5).(5)

Tabela 5 - DAI concomitantes em mulheres com CBP(5)

	Frequency (%)
Sjogren's syndrome	7-34
Raynaud's syndrome	9-13
Hashimoto's thyroiditis	11-13
Rheumatoid arthritis	3-8
Psoriasis	6
Scleroderma or CREST	1-2
Inflammatory bowel disease	1
Any autoimmune disease	33-55

CREST (calcinosis, raynaud phenomenon, oesophageal dysmotility, sclerodactyly, and telangiectasia syndrome) is a limited type of scleroderma.

As principais complicações da CBP relacionam-se com a colestase crónica e possível evolução para cirrose. A colestase crónica pode contribuir para:

- Osteopenia e Osteoporose: a doença óssea é uma complicação comum da CBP. A maioria dos doentes apresenta osteopenia e cerca de 20-44% têm osteoporose, com risco de fraturas por fragilidade. A colestase crónica pode resultar em défice de vitamina D; no entanto, não explica totalmente a osteopenia.(5)
- Hiperlipidemia: afeta cerca de 75%-95% dos doentes e resulta de processos complexos. Geralmente, não está associada ao aumento do risco aterosclerótico; no entanto, a presença de síndrome metabólico aumenta o risco de eventos cardiovasculares em doentes com CBP. O AUDC, os fibratos e o OCA associam-se a reduções ligeiras nos valores dos lípidos séricos.(5)
- Défices vitamínicos: a CBP pode cursar com diminuição da secreção de ácidos biliares. Consequentemente, a absorção lipídica é comprometida, o que inclui as vitaminas lipossolúveis e origina défices associados. O défice de vitamina A ocorre em um terço dos casos de doença avançada, o de vitamina D é igualmente mais comum na doença avançada e ocorre em 13%-33% dos doentes, a vitamina K encontra-se diminuída em 8%-23% dos casos e a vitamina E em apenas alguns doentes.(5)

Por sua vez, as complicações associadas à cirrose incluem:

- Hipertensão portal: cerca de 6% dos doentes em estágio inicial apresenta varizes. As varizes esofágicas desenvolvem-se num terço dos doentes em estágio 3-4, em 5-6 anos, e cerca de metade sofrerá um evento hemorrágico. A sobrevida aos 3 anos após uma hemorragia varicosa é de cerca de 50%.⁽⁵⁾
- CHC: ocorre em 1-6% dos doentes com CBP, por ano. A vigilância do CHC com imagiologia abdominal e α -fetoproteína está recomendada a cada 6-12 meses. Os fatores de risco para o seu desenvolvimento incluem: idade avançada, sexo masculino, HTP, estágio histológico avançado e resposta inadequada ao AUDC.⁽⁵⁾

6. Tratamento

6.1 AUDC

Recomendado pelas principais *guidelines*, o AUDC é o fármaco padrão para o tratamento da CBP.⁽³⁴⁾ Recentemente, deixou de constituir a única opção terapêutica médica disponível.⁽²⁶⁾

O AUDC é um ácido biliar hidrofílico de ocorrência natural, epímero 7 β do ácido quenodesoxicólico, que aparenta ter menos propriedades hepatotóxicas comparativamente aos ácidos biliares hidrofóbicos endógenos.^(5, 35) Desta forma, a sua principal ação terapêutica passa pela substituição desses ácidos por inibição competitiva a nível do íleo terminal.^(34, 35) Ao inibir a absorção intestinal dos ácidos biliares, este fármaco aumenta a sua secreção e a eliminação de substâncias tóxicas dos hepatócitos. Além disso, atua como anti-inflamatório, estimula a secreção de um fluido rico em bicarbonato pelos colangiócitos, o que diminui a colestase e aumenta a formação de micelas, diminuindo o efeito tóxico dos ácidos biliares nas membranas celulares.⁽⁵⁾ Por fim, exerce efeitos imunomoduladores e, ao atuar como agonista dos recetores dos glucocorticoides, apresenta propriedades antiapoptóticas de grande interesse.^(10, 35) A Figura 4 resume os principais mecanismos de ação do AUDC.

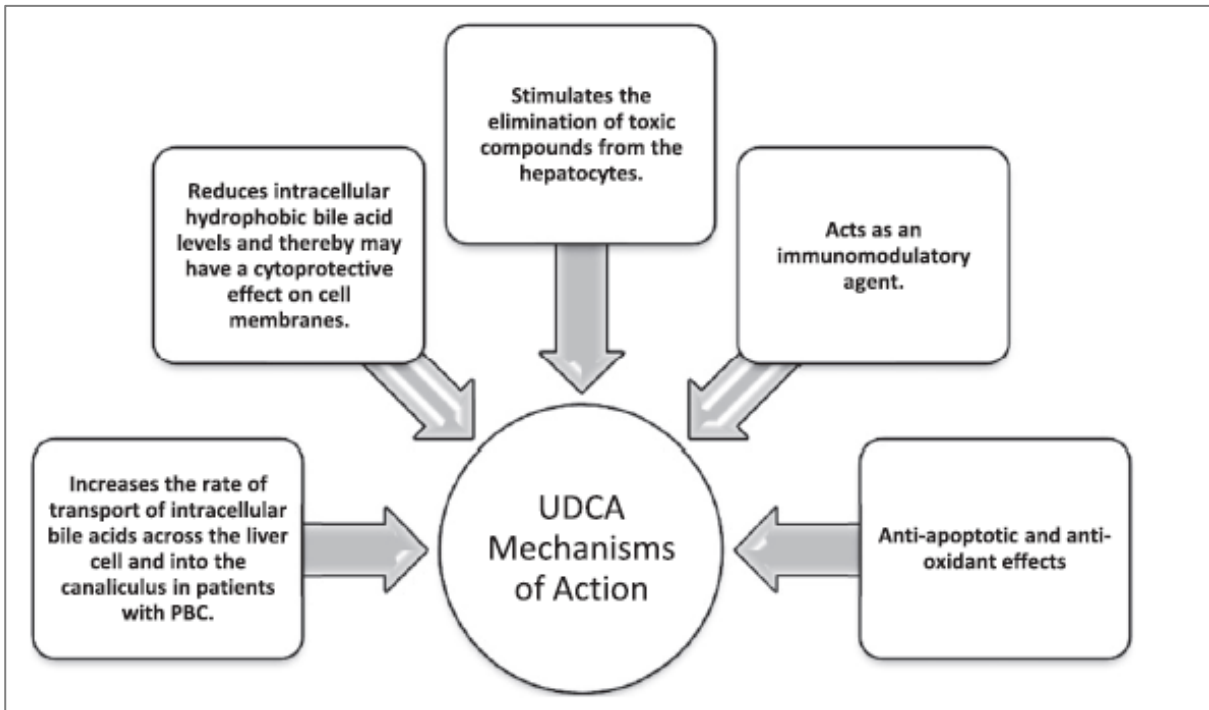


Figura 4- Mecanismos de ação do AUDC(35)

UDCA: Ursodeoxycholic acid

Consequentemente, este fármaco melhora a bioquímica hepática, atrasa a progressão histológica e retarda o desenvolvimento de varizes esofágicas. Na ausência de tratamento com AUDC, a sobrevida média sem transplante é de 10 a 15 anos.(35) No entanto, o seu uso melhora esta sobrevida e, quando iniciado em estádios precoces da doença, atinge uma sobrevida global semelhante à da população em geral.(5) A corroborar os efeitos benéficos da sua utilização, tem-se assistido, nas últimas décadas, a uma diminuição na proporção de transplantes hepáticos e de doentes em lista de espera, tanto nos EUA como na Europa.(35) O maior benefício é conseguido, possivelmente, na CBP moderada a severa.(5)

A dose recomendada é de 13-15 mg/kg por dia, habitualmente durante toda a vida, exceto nos casos de intolerância. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados, mas que raramente levam à sua descontinuação, incluem fezes moles (2-9%), cefaleias e ganho de peso ligeiro.(5)

Em doentes que respondem ao AUDC, a melhoria inicial é geralmente conseguida entre as quatro e as seis semanas. A maioria da resposta esperada ocorre após três meses do início da terapêutica. A ausência de uma resposta completa pode ser identificada por testes bioquímicos hepáticos anormais persistentes e/ou agravamento da histologia hepática, apesar do tratamento com AUDC durante, pelo menos, 12 meses. Em doentes com uma resposta incompleta, um aumento da dose não demonstrou qualquer benefício.(35)

A bioquímica hepática é um importante preditor do prognóstico. Cerca de 40% dos doentes não apresenta uma resposta bioquímica adequada ao AUDC. A definição de resposta

bioquímica tem sido tema de debate, com múltiplos critérios propostos na literatura (tabela 6). Apesar da falta de consenso quanto à definição exata, é evidente que a total, ou quase total, normalização da FA é um marcador de prognóstico favorável.(5, 22)

Tabela 6 – Critérios de resposta bioquímica ao AUDC(22)

Qualitative binary definitions	Time (months)	Treatment failure
Rochester [101]	6	ALP $\geq 2 \times$ ULN or Mayo score ≥ 4.5
Barcelona [62]	12	Decrease in ALP $\leq 40\%$ and ALP $\geq 1 \times$ ULN
Paris-I [63]	12	ALP $\geq 3 \times$ ULN or AST $\geq 2 \times$ ULN or bilirubin > 1 mg/dl
Rotterdam [102]	12	Bilirubin $\geq 1 \times$ ULN and/or albumin $< 1 \times$ ULN
Toronto [98]	24	ALP $> 1.67 \times$ ULN
Paris-II [104]	12	ALP $\geq 1.5 \times$ ULN or AST $\geq 1.5 \times$ ULN or bilirubin > 1 mg/dl
Ehime [103]	6	Decrease in GGT $\leq 70\%$ and GGT $\geq 1 \times$ ULN
Continuous scoring systems	Time (months)	Scoring parameters
UK-PBC [107]	12	Bilirubin, ALP and AST (or ALT) at 12 mo. Albumin and platelet count at baseline
GLOBE [106]	12	Bilirubin, ALP, albumin, and platelet count at 12 mo. Age at baseline

ALP, alkaline phosphatase; ULN, upper limit of normal; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase.

A partir do estudo de uma grande coorte de doentes tratados com AUDC, foi recentemente desenvolvido o score de risco GLOBE, uma nova ferramenta de prognóstico. Este score tem em conta a idade e os valores de bilirrubina, albumina, FA e contagem de plaquetas, após 1 ano de tratamento, predizendo a sobrevida sem transplante. O desempenho é marcadamente superior ao dos critérios anteriormente propostos (tabela 7) e satisfatório, tanto na doença precoce como na avançada. A inclusão da idade e o facto de o score permitir uma gama de pontuações, em vez da dicotomia respondedor/ não respondedor, podem explicar esse aumento de desempenho. Um aplicativo da *web* foi desenvolvido para facilitar o seu uso na prática clínica (figura 5).(36)

Tabela 7 – Desempenho do score GLOBE e outros critérios de resposta bioquímica(36)

	Hazard ratio	95% CI	p value	C statistic	95% CI
Barcelona criteria	1.84	1.42–2.38	<0.0001	0.57	0.54–0.61
Paris-1 criteria	4.61	3.61–5.90	<0.0001	0.70	0.67–0.73
Rotterdam criteria	4.10	3.11–5.42	<0.0001	0.68	0.65–0.71
Toronto criteria	2.46	1.90–3.18	<0.0001	0.62	0.59–0.65
Paris-2 criteria	2.89	2.17–3.85	<0.0001	0.63	0.61–0.66
GLOBE score	–	–	–	0.82	0.79–0.84

Hazard ratios are provided for UDCA responders versus non-responders (submitted for publication).

UDCA: Ursodeoxycholic acid

The GLOBE score for patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC)

The GLOBE score is an internationally relevant and validated risk assessment tool, able to stratify PBC patients to high and low risk.

Age, years at initiation of UDCA therapy	<input type="text"/>	
Total bilirubin level, $\mu\text{mol/L}$ or mg/dl after one year of UDCA therapy	<input type="text"/>	Upper limit of normal: <input type="text"/>
Alkaline phosphatase level, U/L after one year of UDCA therapy	<input type="text"/>	Upper limit of normal: <input type="text"/>
Albumin, g/L after one year of UDCA therapy	<input type="text"/>	Lower limit of normal: <input type="text"/>
Platelets, $\times 10^9/\text{L}$ after one year of UDCA therapy	<input type="text"/>	

Interpretation of the GLOBE score:

Patients with a GLOBE score corresponding with a transplant-free survival comparable with a healthy population are at low risk for future adverse events and patients with a GLOBE score corresponding with a transplant-free survival that significantly deviates from a healthy population may benefit from new therapies.

Data of the healthy population, a population with a life-expectancy comparable with that of other countries participating in the Global PBC Study Group, were retrieved from a Dutch registry (Statistics Netherlands, www.cbs.nl).

Calculate
Reset

Figura 5 – Aplicativo desenvolvido para o score GLOBE(2)

Ainda no âmbito dos critérios de resposta ao AUDC, tem sido estudada a aplicação clínica dos AMA. Em doentes responsivos à terapêutica foram encontradas diminuições significativas dos seus títulos séricos, com destaque para os IgG-AMA, nas primeiras 12 semanas. Estes dados sugerem que a utilização clínica dos AMA deve ser alargada, especialmente a dos IgG-AMA comercialmente disponíveis.(37) Em 2012, no serviço de Gastrenterologia do CHP foi realizado um estudo para avaliação do nível de IgM como marcador de resposta bioquímica. Observou-se que os doentes AMA-positivos apresentam níveis de IgM significativamente mais elevados e que há uma relação estatisticamente significativa entre os níveis de IgM ao diagnóstico e o valor de bilirrubina, FA e GGT obtido durante o estudo. Desta forma, coloca-se a hipótese de que os doentes com títulos de IgM mais elevados possam apresentar uma resposta bioquímica e, eventualmente, histológica menos satisfatória e com pior prognóstico a longo prazo. Segundo os autores, estudos prospetivos e multicêntricos podem ser importantes para clarificar esta questão.(38)

O TAUDC é um conjugado mais hidrofílico do AUDC com o aminoácido taurina. Um estudo recente em doentes chineses concluiu que o TAUDC é tão seguro e eficaz como o AUDC na CBP e poderá ser mais vantajoso no alívio sintomático.(34)

6.2 Abordagens terapêuticas centradas no estágio da doença

A CBP inicia-se por perda de tolerância, que progride com colestase e lesão biliar epitelial, e termina com remodelação parenquimatosa e fibrose progressiva (figura 6).(1)

Encontram-se em investigação novas abordagens terapêuticas que têm surgido face à descoberta de mecanismos moleculares envolvidos na genética, imunologia e fisiopatologia da doença.(10)

Idealmente, o tratamento deve ser adaptado ao estágio da CBP.(1) Neste sentido, serão exploradas as diversas abordagens terapêuticas, tendo em conta a fase em que a doença se encontra.

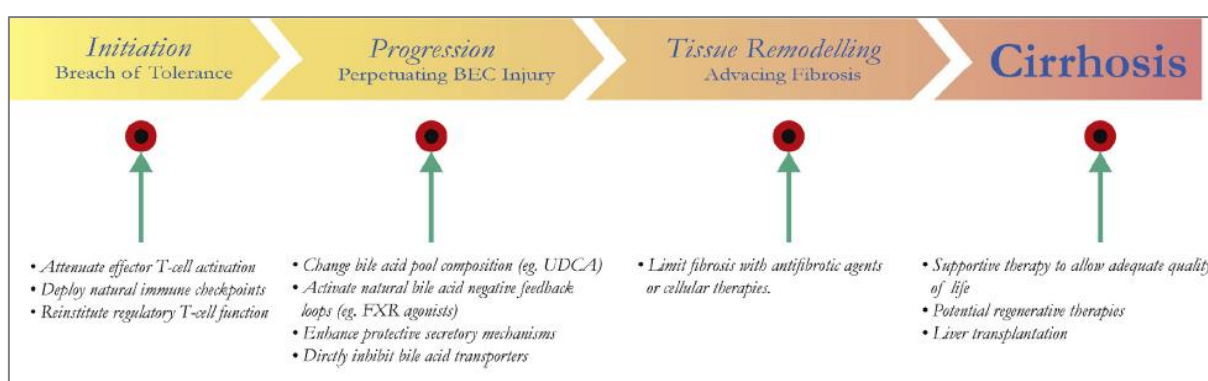


Figura 6– Abordagem terapêutica baseada no estágio da CBP (1)

UDCA: Ursodeoxycholic acid, FXR: Farnesoid X Receptor

6.2.1 Iniciação: Perda de tolerância

A perda inicial de tolerância parece envolver falhas imunorreguladoras a diferentes níveis.(1) Deste modo, são propostas as seguintes terapêuticas:

▪ Corticosteróides e Imunossupressores Clássicos

Dada a provável etiologia autoimune da CBP, justifica-se a administração destes fármacos. Comparativamente ao AUDC, os imunossupressores têm uma ação mais potente no sistema imune. No entanto, a sua eficácia parece ser dose-dependente e as doses necessárias para a indução da imunossupressão tendem a corresponder ao intervalo de efeitos tóxicos graves. De facto, as doses administradas no contexto da CBP parecem ser menores do que as expectáveis para a obtenção de efeitos imunossupressores benéficos.(39)

Apesar dos bons resultados em vários estudos, as preocupações quanto à segurança a longo prazo têm limitado o seu amplo uso.(1)

A pesquisa tem-se centrado, sobretudo, na budesonida devido à elevada afinidade para o recetor glucocorticoide e ao extenso metabolismo de primeira passagem, que minimiza os

efeitos laterais sistêmicos.(1) *Rautiainen et al.* compararam o efeito da combinação do AUDC e uma baixa dose de budesonida (6mg/d) com o AUDC em monoterapia (15mg/kg/d), durante 3 anos, na histologia hepática e testes de função hepática em doentes não cirróticos. Este estudo concluiu que a combinação melhorou a histologia hepática e a monoterapia influenciou, especialmente, os valores laboratoriais. Foi registado um efeito glucocorticoide sistémico ligeiro da budesonida, após 2 anos de tratamento. Assim, em doentes assintomáticos, com doença estável precoce sob AUDC, o efeito glucocorticoide sistémico pode trazer um risco desnecessário de diabetes e osteoporose.(40) A budesonida não deve ser utilizada no estágio cirrótico pelo risco aumentado de trombose da veia porta.(41) Os resultados dos ensaios clínicos randomizados de fase III da budesonida (em doentes não cirróticos) e do BF, ambos em associação com AUDC, ainda não foram publicados. Deste modo, a EASL não recomenda a adoção dessas terapêuticas.(22)

A prednisolona é outro corticosteróide que tem sido igualmente estudado no contexto da CBP. Comparativamente à budesonida, tem uma afinidade 15-20 vezes inferior para o recetor glucocorticoide, com menor efeito na inflamação hepática.(40) Num estudo realizado, doses moderadas de prednisolona, durante 3 anos, melhoraram a progressão da doença. No entanto, pode associar-se a uma aceleração modesta na perda de massa óssea e a sua combinação com o AUDC não parece apresentar diferenças bioquímicas significativas comparativamente à monoterapia com o mesmo.(42, 43) Provavelmente, terá um menor benefício em fases avançadas da CBP.(42)

Outros imunossuppressores clássicos, como o metotrexato e a azatioprina, têm sido sugeridos no tratamento da CBP.(1) O metotrexato é um antimetabolito, com efeitos anti-inflamatórios, cujo uso tem sido limitado pela sua associação a inúmeros efeitos laterais, incluindo toxicidade pulmonar e fibrose hepática. *Kaplan et al.* não encontraram diferenças significativas na sobrevida de doentes tratados com colchicina e AUDC ou metotrexato e AUDC. No entanto, nos doentes que permanecerem em estudo durante 10 anos, os resultados sugeriram um possível benefício das combinações anteriores num subconjunto, nomeadamente, na doença em estágio inicial.(35, 44). *Leung et al.* descreveram o curso clínico dos 29 doentes, que continuaram o estudo anteriormente descrito por mais 10 anos, perfazendo um total de 20 anos de *follow-up*, com o objetivo de avaliar se a resposta às combinações de fármacos seria duradora. Apesar de o primeiro estudo não revelar aumentos de sobrevida importantes, no segundo estudo foram observadas melhorias clínicas na maioria dos doentes. A melhoria clínica parece ser mais duradoura com a combinação metotrexato e AUDC.(45)

A colchicina é usada devido ao seu potencial imunomodulador e anti-fibrótico.(46) Num estudo realizado em 2010, foi adicionada colchicina ao AUDC em doentes com resposta incompleta e, caso a FA não diminuísse, era adicionado metotrexato. Concluiu-se que a colchicina e o metotrexato melhoraram a histologia e os testes hepáticos nestes doentes.(47) No entanto, uma revisão sobre o metotrexato realizada no mesmo ano, concluiu que este fármaco não apresenta efeitos significativos na mortalidade ou na necessidade de transplante hepático.

Assim, apesar de poder beneficiar outros parâmetros, foi considerado não existir evidência suficiente para a sua utilização.(48)

A azatioprina tem originado respostas terapêuticas contraditórias na CBP. *Gong et al.*, concluíram não haver evidência que suporte o seu uso e, além disso, deve ser tido em conta o risco de efeitos adversos.(49) Habitualmente, é apenas considerada na síndrome de *overlap* com a HAI.(35)

A combinação da prednisolona com o AUDC e azatioprina em doentes com elevados níveis de IgG e transaminases parece ser mais eficaz do que a monoterapia com AUDC. A associação de glucocorticoides com imunossuppressores diminui a dose necessária de esteroides, reduzindo os efeitos laterais. Neste estudo, a azatioprina foi usada como adjuvante, com efeitos adversos mínimos ou ausentes.(50)

Outro imunossupressor usado é a ciclosporina A. Num estudo publicado, verificou-se que o tratamento com este imunossupressor corrigiu o defeito funcional do recetor C3b, que se sabe estar alterado na CBP.(51) No entanto, as respostas terapêuticas são heterogêneas e não foram encontradas evidências sobre o seu efeito na mortalidade, no transplante hepático ou na progressão da doença. Por outro lado, pode causar mais efeitos adversos que o placebo, sendo desaconselhada a sua utilização.(52)

A silimarina é um potente antioxidante com propriedades imunomoduladoras e antifibróticas. Um estudo que avaliou a sua segurança e eficácia em doentes com CBP e uma resposta subótima ao AUDC concluiu que, apesar de bem tolerada, não providencia qualquer benefício aos doentes.(53)

A D-penicilamina, outro agente imunossupressor estudado, não parece reduzir o risco de morbimortalidade e ocasiona mais eventos adversos.(54)

O MMF é um imunossupressor que inibe a proliferação dos linfócitos B e T de forma seletiva e reversível, com um perfil de segurança aparentemente superior ao de outros imunossuppressores.(39, 55) No entanto, a avaliação da sua eficácia em doentes com resposta incompleta ao AUDC não demonstrou benefícios clínicos significativos com a sua utilização.(55)

Em doentes com elevado risco de progressão para cirrose ou insuficiência hepática e sem resposta ao AUDC em monoterapia foi avaliada a terapêutica tripla AUDC, budesonida e MMF. Os resultados sugerem que a budesonida associada ao MMF pode ser benéfica em alguns destes doentes, com efeitos laterais mínimos ou ausentes. Neste contexto, o MMF tem a capacidade de diminuir as doses necessárias de budesonida.(56)

▪ Terapêuticas dirigidas às Células T Efetoras

Como referido anteriormente, há uma clara tendência à ativação Th1/Th17 na CBP, através dos eixos IL-12/Th1 e IL-23/Th17, juntamente com a diminuição de células Th2. Neste sentido, tem sido estudado o Ustekinumab, um anticorpo monoclonal contra a subunidade p40, partilhada pela IL-12 e IL-23.(1) A sua utilização em doentes com resposta incompleta ao AUDC não demonstrou, no entanto, reduções significativas dos valores de FA sérica.(57)

Outra forma de atuar na hiperatividade das células T é através da reinstituição dos *checkpoints* imunes naturais contra a autorreatividade, utilizando agentes CTLA-4, como o Abatacept, atualmente em estudo. Outra molécula que funciona como *checkpoint* imune é a proteína de morte celular programada 1 (PD-1), ainda sem tradução terapêutica.(1)

O eixo CD40-CD40L induz a proliferação das células B, troca de classe de anticorpos e possibilita a diferenciação em plasmócitos. Encontra-se em estudo o FFP104, um antagonista do CD40.(1)

▪ Terapêuticas dirigidas às Células Treg

Como imunomoduladores naturais, as células Treg protegem contra a autorreatividade. O subconjunto celular CD8⁺CD28⁻ encontra-se alterado na CBP, podendo constituir um alvo futuro de investigação. A indução das células Treg com baixa dose de IL-2 encontra-se em estudo em várias DAI.(1)

▪ Terapêuticas dirigidas às Células B

O facto de as células B participarem na apresentação antigénica, terem um possível efeito supressivo nas células Treg e a maioria dos doentes apresentar AMA justifica o interesse nestas terapêuticas. Apesar de diminuírem os níveis de IgM, não se verificaram melhorias nos parâmetros bioquímicos de progressão da doença.(1)

▪ Antivíricos

As infeções/proteínas virais têm sido associadas à fisiopatologia da CBP. Num estudo piloto que avaliou a combinação zidovudina, lamivudina e AUDC versus AUDC e placebo, nos doentes sob terapêutica antirretroviral, observaram-se reduções significativas dos valores da bioquímica hepática. Os efeitos a longo prazo dos fármacos antirretrovirais na evolução clínica e bioquímica da CBP encontram-se em investigação num ensaio randomizado e controlado de fase II (NCT01614405).(15)

6.2.2 Progressão: Colestase e Lesão Biliar Epitelial

São produzidos dois tipos principais de ácidos biliares primários no fígado: o CA e o CDCA. A desidroxilação destes ácidos pelas bactérias intestinais origina os ácidos biliares secundários DCA e LCA. A destruição dos ductos biliares leva à retenção de ácidos biliares hidrofóbicos nos hepatócitos, principalmente CDCA, mas também CA e LCA.(1, 35)

Os efeitos deletérios provocados pelos ácidos biliares obrigam a um controlo apertado da sua síntese. Apenas recentemente foi elucidado o mecanismo de *feedback* responsável, através da descoberta da ligação dos ácidos biliares a recetores nucleares. Entre eles, o FXR é, provavelmente, o recetor mais estudado. Quando é ativado, este recetor diminui a síntese de ácidos biliares ao inibir o CYP7A1 e induz a sua secreção através de vários transportadores, como o MDR3. Além disso, atua na circulação enterohepática, diminuindo a reabsorção de ácidos biliares pelos enterócitos e hepatócitos.(1) É ainda capaz de aumentar a sensibilidade à insulina, diminuir os triglicerídeos circulantes e reduzir a gliconeogénese e glicogenólise hepática.(58) Por fim, controla a inflamação hepática e poderá exercer efeitos antifibróticos, o que torna aliciante a pesquisa de agonistas FXR.(1)

▪ **Agonistas FXR: do OCA a Agonistas Não Esteroides**

Entre os ácidos biliares endógenos, o CDCA é o ligando mais potente do FXR.(1) O OCA é um análogo do CDCA com uma potência aproximadamente 100 vezes superior.(8)

O OCA e o AUDC são estruturalmente semelhantes, mas apresentam propriedades farmacológicas que, apesar de complementares, são distintas. Enquanto o OCA age por mecanismos transcrpcionais mediados pelo FXR, o AUDC age, sobretudo, por mecanismos pós-transcrpcionais.(8)

O OCA foi aprovado pela FDA, a 27 de maio de 2016, e de forma condicionada na União Europeia, a 12 de dezembro de 2016, para o tratamento da CBP em adultos com resposta inadequada ao AUDC ou impedidos da sua toma devido aos efeitos laterais. (9, 58, 59) No primeiro caso, é dado em combinação com o AUDC; já no segundo caso, é dado em monoterapia.(58)

Trata-se de um fármaco oral que foi desenvolvido para o tratamento de várias doenças hepáticas. Nos EUA, a aprovação para o tratamento da CBP baseou-se na melhoria dos valores de FA, observada num ensaio clínico de fase III.(58) Este ensaio randomizado, duplamente cego e placebo-controlado, teve a duração de 12 meses e foi denominado de POISE. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente, num rácio 1:1:1, de forma a receberem, uma vez por dia, placebo oral, OCA em dose inicial de 5mg com ajustamento para 10mg se necessário (grupo 5-10mg), ou OCA 10mg (grupo 10mg). As administrações anteriores foram adicionadas à dose padrão de AUDC ou dadas em monoterapia em doentes intolerantes com suspensão do fármaco há mais de 3 meses. É sabido que os níveis de FA e bilirrubina se correlacionam tanto com o risco de transplantação hepática como de mortalidade. Nos grupos

que receberam OCA, tanto os níveis de FA como de bilirrubina total diminuíram de forma mais acentuada, comparativamente ao grupo placebo. O que também se verificou para outros marcadores de colestase, lesão hepatocelular, imunidade, inflamação e apoptose. Após este estudo, a maioria dos doentes participou num ensaio aberto, onde se verificou que os efeitos se mantiveram após 2 anos e os doentes que passaram de placebo para OCA apresentaram melhorias semelhantes passado 1 ano. Não se encontraram diferenças significativas nas medidas não invasivas de fibrose hepática entre os grupos. Relativamente às manifestações clínicas, o prurido foi exacerbado pela administração do OCA, de forma dose-dependente, desconhecendo-se o mecanismo pelo qual ocorre.(8) *Jones et al.* já haviam documentado que, ao serem administradas doses de 10mg e 50mg de OCA, o prurido era mais comum e levava a uma maior descontinuação do tratamento em doses superiores.(60) *Gideon et al.* concluíram que a dose de 10mg/dia era a mais eficaz entre as administradas (10mg, 25mg e 50mg) e que devia ser investigado o limite inferior na relação dose-resposta ao OCA.(61) Neste sentido, o POISE tinha como objetivo avaliar a eficácia, segurança e efeitos adversos de doses inferiores de OCA (5mg ou 10mg). No grupo 5-10mg, aproximadamente metade dos doentes permaneceram na dose de 5mg e os restantes tiveram necessidade de ajustar as suas doses para 10mg, após 6 meses. Foi relatada uma maior prevalência de efeitos adversos graves com a administração do OCA. Tal como em estudos prévios, este tratamento associou-se a uma redução no valor do HDL colesterol.(8) Tem sido sugerido que o perfil pró aterogénico do OCA não é universal a todos os agonistas FXR e que agonistas não esteroides em estudo podem ter efeitos favoráveis no perfil lipídico.(1)

A dose necessária de OCA difere substancialmente da dose de AUDC. O AUDC, ao ter baixas propriedades detergentes, requer a administração de maiores doses (13-15 mg/kg/d) para ser eficaz. Pelo contrário, o OCA parece exercer os seus efeitos com doses aproximadamente 100 vezes inferiores.(61)

Desta forma, as informações de prescrição do OCA, publicadas em maio de 2016, recomendam uma dose inicial de 5mg/dia em adultos que não obtiveram uma resposta adequada ao AUDC, durante pelo menos 1 ano de tratamento, ou que lhe são intolerantes. Após 3 meses de terapêutica, se a redução da FA e/ou bilirrubina total não for adequada e o doente estiver a tolerar o tratamento, deve aumentar-se a dose para 10mg/dia.(62)

Apesar da aprovação do OCA, são necessárias análises longitudinais da sua eficácia e segurança a longo prazo.(1) Encontram-se atualmente 2 estudos em curso: a continuação do ensaio aberto referido anteriormente, até uma duração total de 5 anos, e um estudo multi-ano dos *outcomes* clínicos do OCA em doentes com CBP avançada (COBALT).(63)

Um estudo publicado em 2016, que pretendia estimar os resultados clínicos a longo prazo e o custo-efetividade do OCA, prevê que a combinação OCA e AUDC possa diminuir a descompensação cirrótica, o CHC, o transplante e a mortalidade hepática e que possa aumentar a sobrevida sem transplante e os QALY em 1,04 anos. No entanto, o atual preço do OCA de 69,350\$/ano não é custo-efetivo, sendo necessário um preço abaixo de 18,450\$/ano

para o ser. Este valor é substancialmente superior ao do AUDC, que ronda os 3,000\$/ano. Assim, o custo do tratamento da CBP aumentaria 1,33%, com um aumento no rácio de custo-efetividade de 473,400\$/QALY ganho.(26)

▪ Outros alvos na sinalização dos ácidos biliares

Os ácidos biliares ativam outros recetores nucleares com efeitos benéficos semelhantes na colestase, que incluem o CAR, o PXR e o VDR.(1)

Ao contrário do FXR, o PXR é ativado pelo AUDC, com indução da enzima desintoxicante CYP3A4. É igualmente ativado pela rifampicina, podendo apresentar algum valor terapêutico no alívio do prurido, e pelo Hypericum perforatum (Erva-de-são-joão), que merece futura investigação.(1)

Como agonista VDR, a administração da vitamina D poderá ter valor terapêutico para além da melhoria estrita da osteoporose. De facto, doses elevadas de vitamina D em doentes com CBP melhoram a fagocitose macrofágica, que se encontra alterada na doença.(1)

O TGR5, um recetor membranal acoplado à proteína G e específico para os ácidos biliares, apresenta efeitos anti-inflamatórios quando ativado. Foram desenvolvidos agonistas específicos (INT-777) e duplos TGR5/FXR (INT-767) para este recetor. O último encontra-se em estudo, com resultados promissores.(1)

▪ Análogos FGF-19

A FGF-19 é uma enterocina ileal, potencialmente estimulada pelos ácidos biliares, iniciando um *feedback* negativo na sua recaptção e síntese de novo. Uma proteína variante da FGF-19 – NGM282 – demonstrou resultados positivos num ensaio recentemente concluído.(1)

▪ Inibidores diretos do transporte biliar

Encontram-se em estudo dois inibidores do transportador ASBT, presente nos enterócitos ileais – A4250 e SHP625 (LUM001) – para diferentes indicações, incluindo a CBP. No entanto, há preocupações quanto aos seus efeitos adversos a longo prazo.(1)

▪ Secretagogos de fosfolípidos e bicarbonatos

Como referido anteriormente, a secreção biliar de bicarbonato protege os colangiócitos. Parte dos efeitos benéficos do AUDC deve-se à sua capacidade de induzir a secreção de bicarbonato, nomeadamente através da ativação do AE2. A libertação de fosfatidilcolinas, pelo

já referido transportador MDR3, representa outro mecanismo protetor. O potencial terapêutico destas descobertas não foi ainda totalmente explorado.(1)

▪ Fibratos e outros agonistas PPARs

Os PPARs são recetores nucleares que, após ativação, heterodimerizam com o RXR para atuarem como fatores de transcrição. No contexto da CBP, melhoram a expressão do MDR3 e dos transportadores de efluxo dos ácidos biliares, exercendo alguns efeitos imunomoduladores.(1)

Devido aos efeitos anticoléstáticos mediados pelo PPAR, os fibratos (FF e BF), essencialmente PPAR α agonistas, têm sido sugeridos como potenciais agentes terapêuticos de segunda linha em doentes não responsivos ao AUDC.(1, 64) Foi demonstrado que a combinação AUDC e BF melhorou significativamente os valores de FA. No entanto, não alterou a taxa de sobrevida e aumentou os níveis de creatinina sérica, com redução ou descontinuação do fármaco por disfunção renal ou dor muscular.(65) Relativamente ao FF, *Hegade et al.* não observaram sinais de detioração renal significativa em 60 meses de tratamento. Neste estudo, o uso a longo prazo de FF e AUDC provou-se eficaz na melhoria dos marcadores de colestase, com máximo benefício bioquímico no primeiro ano de tratamento. No entanto, usando o *score* de risco UK-PBC, verificou-se que não houve aumento na sobrevida. Assim, esta combinação poderá ser utilizada a curto prazo em doentes não responsivos ao AUDC, existindo reservas na sua utilização a longo prazo.(64) Está em curso um estudo de um novo agonista PPAR α (MBX-8025).(1)

6.2.3 Remodelação parenquimatosa: fibrose progressiva

Os doentes com CBP expressam elevadas quantidades de Lox e Loxl2 nos hepatócitos, usualmente associadas a deposição de colagénio. O Simtuzumab (GS 6624), um anticorpo monoclonal que tem como alvo a Loxl2, está em estudo para algumas doenças que ainda não incluem a CBP.(1)

Outra possível abordagem é a terapêutica dirigida à integrina α V β 6, cujo polimorfismo na subunidade α V se associa a progressão severa da CBP.(1)

6.2.4 Cirrose e doença hepática terminal

À medida que a fibrose progride, o parênquima hepático é inteiramente alterado com desenvolvimento de cirrose. Neste estágio avançado, a terapêutica de suporte para alívio sintomático e alguma qualidade de vida é a prioridade. Apesar dos avanços na medicina regenerativa das células estaminais, é necessário tempo para que se traduzam em

terapêuticas mais concretas. Assim, o transplante hepático continua a ser a única opção nesta fase da doença.(1)

Como já referido, nos últimos anos, tem diminuído a necessidade de transplante hepático, bem como o número de doentes em lista de espera e as mortes relacionadas com a CBP em ambos os sexos, provavelmente pelo amplo uso do AUDC.(66) Num estudo publicado em 2016 concluiu-se que os doentes com CBP apresentam elevada mortalidade enquanto aguardam pelo transplante hepático. Assim, os autores sugerem a sua listagem com pontos excecionais no score de MELD, que tem sido usado para referenciar os doentes para transplante hepático.(67)

A CBP é a terceira indicação mais comum para transplante (9%), no Registo Europeu de Transplantação Hepática, seguindo-se às causas víricas (hepatite C e B) e à cirrose alcoólica, e uma das 6 indicações principais para transplante nos EUA. Comparativamente a outras etiologias, é considerada uma das melhores indicações para transplante hepático pelas suas taxas de sobrevida aos 1, 5 e 10 anos de 86%, 80% e 72%, respetivamente.(66)

Com base em todos os critérios de resposta bioquímica, é evidente que os doentes não responsivos ao AUDC têm um maior risco de progressão para cirrose e 10% irá necessitar de transplante hepático.(64)

Apesar de a CBP poder recorrer após o transplante, o significado clínico é limitado na maioria dos casos. As taxas de recorrência relatadas variam de 10% a 50%, durante um *follow-up* médio de 3-5,5 anos após o transplante. No entanto, a frequência exata da recorrência, o curso temporal e o efeito na sobrevida do doente e do enxerto continuam mal definidos devido a dificuldades diagnósticas.(66)

Na recorrência da CBP, permanece controverso o papel da idade do dador e do recetor, a duração da isquemia quente e fria, o número de incompatibilidades HLA e o regime imunossupressor após transplante.(66) Um estudo recente demonstrou a preponderância da idade do recetor, comparativamente aos outros fatores de risco, na rejeição de transplante hepático por várias causas. A idade entre os 18-25 anos constituiu o principal fator de risco de rejeição, enquanto a idade igual ou superior a 70 foi considerada o principal fator de proteção.(68) *Bosch et al.* sugeriram que a administração de AUDC após o transplante hepático previne a recorrência da CBP e, como tal, aconselham o seu uso profilático.(69) Segundo a EASL, em doentes com CBP recorrente ou provável após o transplante o uso de AUDC é seguro e pode melhorar a bioquímica hepática.(22) A recorrência da CBP foi inicialmente reportada quando a ciclosporina era o único inibidor da calcineurina usado após o transplante. Subsequentemente, o uso do tacrolimo, como pilar da imunossupressão, tem sido associado à recorrência.(70) Alternativamente, *Manousou et al.* concluíram que o uso de azatioprina em doentes transplantados está associado a uma menor recorrência e a um maior intervalo de tempo livre de doença.(71)

Os benefícios do transplante hepático em doentes de alto risco e com doença avançada estão bem estabelecidos. A EASL recomenda que doentes com complicações de cirrose, marcadores de gravidade da doença ou prurido severo resistente à terapêutica sejam considerados para transplante hepático. Um estudo publicado em 2013 não encontrou evidências de melhoria dos sintomas sistêmicos com o transplante, salientando a necessidade da reabilitação na qualidade de vida destes doentes. Relativamente ao prurido e às características específicas da doença hepática terminal, como a encefalopatia ou a ascite, dados recentes sugerem uma elevada eficácia de resolução após o transplante hepático.(22, 72)

A figura 7 representa os principais alvos terapêuticos dos fármacos utilizados na CPB:

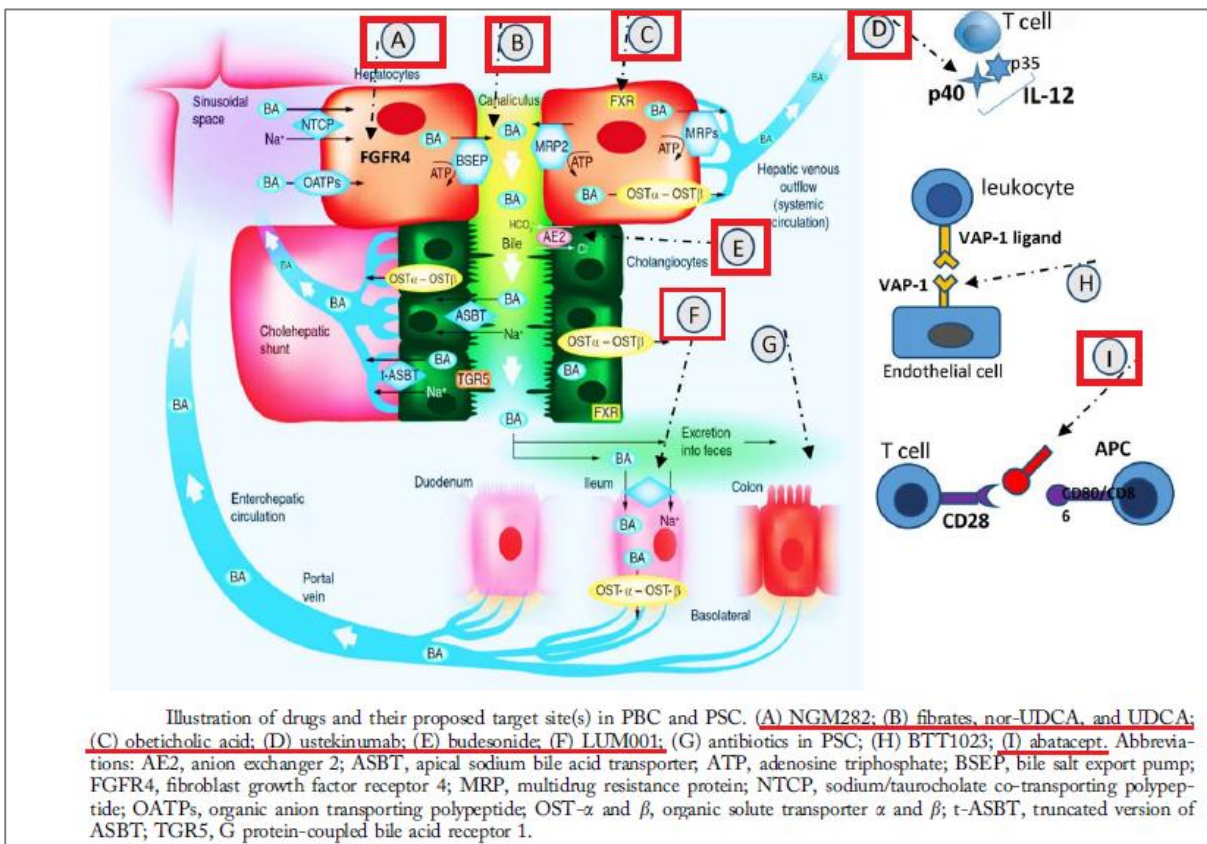


Figura 7- Principais alvos terapêuticos dos fármacos utilizados na CBP(15)

PBC: Primary Biliary Cholangitis, PSC: Primary Sclerosing Cholangitis, UDCA: Ursodeoxycholic Acid


7. A CBP em Portugal

O conhecimento da CBP na população portuguesa é escasso.(73)

Um artigo publicado na Ata Médica Portuguesa, em 1996, sobre a prevalência da doença hepática crónica em Portugal, apontava como etiologia mais frequente a hepatite C e outras causas menos frequentes, que incluíam a CBP, representavam cerca de 6,3% do total. Deste grupo, a CBP constituía a etiologia predominante e correspondia a 2,7% da amostra, sendo mais frequente no sexo feminino.(74)

Nos dias 30 de março a 1 abril de 2017, realizou-se o Congresso Português de Hepatologia 2017, onde foi apresentado um poster científico sobre o panorama nacional da CBP em Portugal (anexo 1). Foram revelados os seguintes resultados:(3)

Tabela 8 - Panorama nacional da CBP em Portugal

Nº casos diagnosticados em 2016	Prevalência	Prevalência aplicada à população portuguesa	Incidência anual
0.9/100.000 habitantes	15.6/100.00 habitantes	1.619 casos	94.3 casos
 50% por diagnosticar			

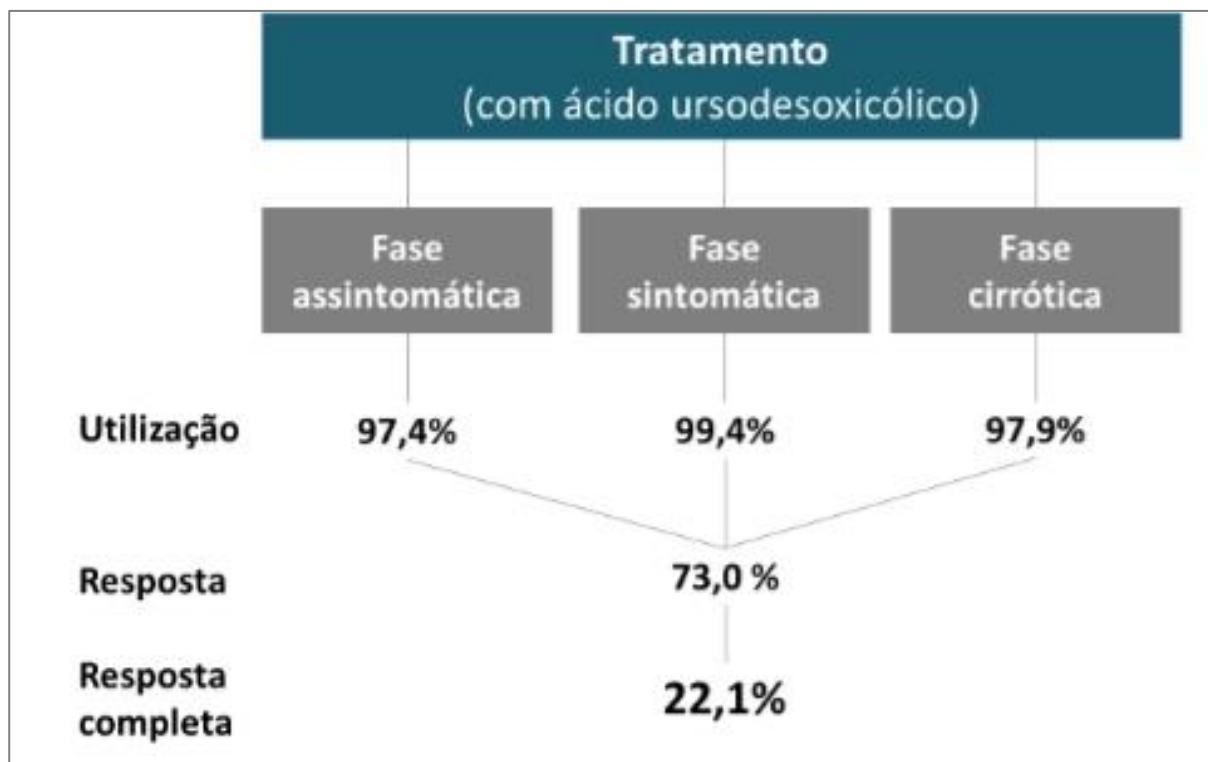


Figura 8 - Tratamento e resposta ao tratamento da CBP(3)

Tabela 9- Recurso ao transplante hepático, fibratos e budesonida na CBP, em Portugal

Referenciação para transplante hepático em 2016	Referenciação para transplante hepático num futuro próximo	Utilização fibratos e budesonida
2.4%	10%	<10%

Deste modo, o painel de peritos concluiu que, apesar de rara, a CBP poderá apresentar um impacto considerável em contexto nacional. O elevado número de indivíduos que poderão estar subdiagnosticados salienta a necessidade de uma maior sensibilização para o diagnóstico da doença em Portugal.(3)

Os dados sugerem que a opção terapêutica existente não é efetiva na totalidade dos doentes. A grande maioria dos indivíduos encontra-se sob tratamento com AUDC; no entanto, apesar de uma elevada proporção apresentar resposta ao tratamento, apenas uma fração reduzida atinge uma resposta completa.(3)

Os autores ressaltam a necessidade da interpretação dos dados face à luz do desenho do estudo e sugerem que os dados de um registo observacional, como o *Liver.pt*, poderiam complementar a informação apresentada.(3)

De facto, em 2016, foi realizado um estudo nacional com o objetivo de caracterizar os doentes com CBP introduzidos no Registo Nacional de Doenças Hepáticas (www.liver.pt). Neste estudo, foram incluídos os 165 doentes que constavam da plataforma *online* até 16/02/2016

e avaliadas as variáveis demográficas, de apresentação clínica, laboratoriais, estadiamento, bem como a associação a outras DAI. Adicionalmente, foi avaliada a resposta ao AUDC, quando possível, aplicando os critérios de Barcelona. Obtiveram-se os seguintes resultados:(73)

Idade mediana ao diagnóstico	56	
Idade mediana atual	67	
Sexo Feminino	89,10%	
Assintomáticos ao diagnóstico	49,60%	
Prurido como sintoma inaugural	28,70%	
Cirrose ao diagnóstico	27,60%	
Complicação por HTP ao diagnóstico	7,90%	
AMA +	88,70%	
AMA + e ANA +	38,70%	
Biópsia hepática	31,50%	
Outras DAI	9,70%	
CHC	0%	
Referenciação para transplante	2,40%	
Sob UDCA	86,70%	
Resposta ao UDCA	57,80%	

Síndrome de Sjögren	3,60%
Esclerodermia	2,40%
AR	2,40%

Figura 9- Caracterização dos doentes com CBP introduzidos no Liver.pt

AMA: Antimitochondrial Antibody, ANA: Antinuclear Antibody, DAI: Doenças autoimunes, CHC: Carcinoma Hepatocelular, UDCA: Ursodeoxycholic Acid; AR: Artrite Reumatóide.

Estes dados aproximam-se da bibliografia internacional utilizada na presente dissertação:

- A idade ao diagnóstico situa-se entre a quinta e a sexta década de vida;
- O rácio mulher/homem é de aproximadamente 10:1;
- Cerca de metade dos indivíduos são assintomáticos à apresentação, não atingindo, no entanto, a maioria descrita internacionalmente. A percentagem de doentes com prurido ao diagnóstico é superior (28,7% vs 20% com sintomas não específicos como fadiga e prurido), bem como de cirrose inaugural (27,6% vs 10%);
- O número de complicações por HTP é ligeiramente superior aos 6% relatados de doentes com varizes em estágio inicial;
- A percentagem de AMA-positivos é semelhante à relatada de 90-95%;
- A prevalência de outras DAI não alcança os 50%, com valores inferiores aos descritos de Síndrome de Sjögren (3,6% vs 7-34%) e semelhantes de esclerodermia e artrite reumatoide (2,4% vs 1-2% e 2,4% vs 3-8%, respetivamente);

- A incidência de CHC é inferior ao observado internacionalmente (0% vs 1-6%), bem como a referenciação para transplante (2,4% vs 9%);
- A ausência de resposta completa ao AUDC é ligeiramente superior aos 40% descritos.

Segundo os autores, este estudo representa a maior casuística da CBP em Portugal, facto revelador do potencial de um registo multicêntrico. De salientar que, embora metade dos doentes fosse assintomático à apresentação, mais de um quarto apresentou-se com cirrose hepática.(73)

A plataforma *online* anteriormente referida foi consultada no dia 19/04/2017, obtendo-se os registos apresentados na figura 10. As figuras 11 e 12 representam o tratamento destes dados.

Data e hora actuais 2017-04-19 09:24

Diagnóstico	Doentes	Consultas	Média	Diagnóstico	Doentes	Consultas	Média
Elevação das aminotransferases	21	35	1.67	Hepatite E	3	3	1
Deficiência alfa-1 antitripsina	4	6	1.5	Hepatite tóxica	6	10	1.67
Hepatite autoimune	59	123	2.08	Doença de Wilson	44	91	2.07
Colangite biliar primária	176	358	2.03	Fígado gordo não alcoólico	179	346	1.93
Colangite esclerosante	10	19	1.9	Síndrome de sobreposição	18	29	1.61
Hemocromatose	19	30	1.58	Carcinoma hepatocelular	33	88	2.67
Nódulos hepáticos	25	39	1.56	Cirrose hepática criptogénica	18	43	2.39
Doença alcoólica	392	621	1.58	Outro	144	160	1.11
Hepatite B	369	544	1.47	TOTAL	2228	3888	1.75
Hepatite C	708	1343	1.9				

Estão registados 20 centros no Liver.pt com dados inseridos.

Sair

Figura 10- Total de doentes e consultas registados no Liver.pt

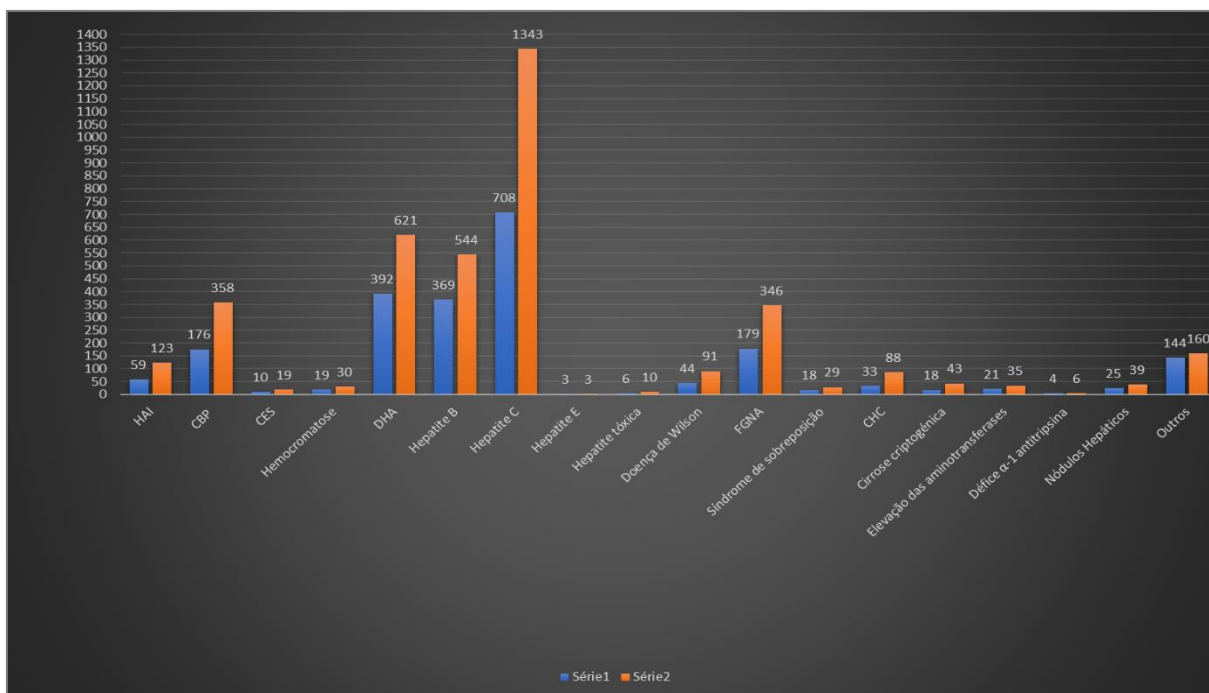


Figura 11- Número de doentes e consultas registados no Liver.pt

HAI: Hepatite Autoimune; CBP: Colangite Biliar Primária; CES: Colangite Esclerosante; DHA: Doença Hepática Alcoólica; FGNA: Fígado Gordo Não Alcoólico; CHC: Carcinoma Hepatocelular

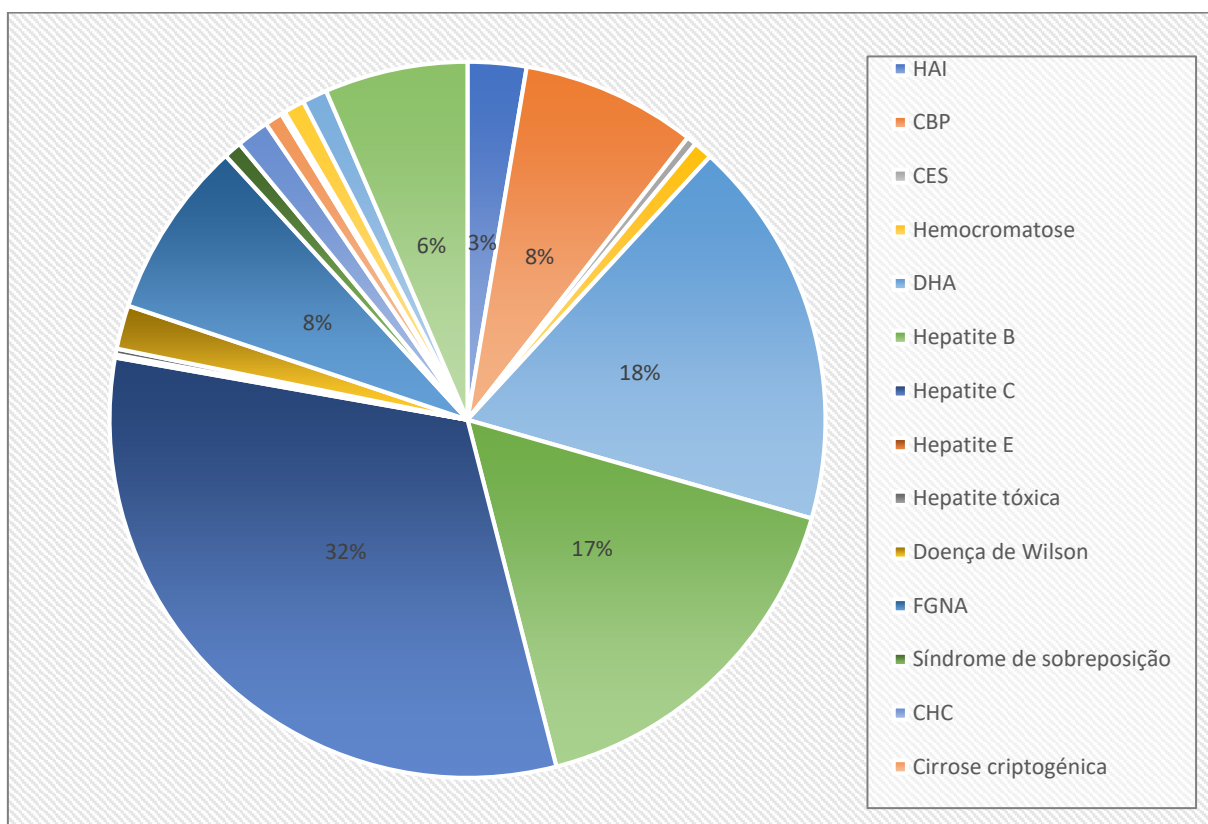


Figura 12- Distribuição das patologias registadas no Liver.pt

HAI: Hepatite Autoimune; CBP: Colangite Biliar Primária; CES: Colangite Esclerosante; DHA: Doença Hepática Alcoólica; FGNA: Fígado Gordo Não Alcoólico; CHC: Carcinoma Hepatocelular

Apesar de estes registos não serem completamente comparáveis com os dados de 1996, verifica-se que a hepatite C continua a ser a patologia com o maior número de doentes. Por outro lado, a hepatite B e a DHA trocaram de posição entre si.

No momento da consulta dos dados, a CBP representa cerca de 8% das patologias registadas, com 176 casos, e um ano após o estudo realizado em 2016 surgiram 11 novos casos. No entanto, estes valores ficam muito aquém tanto da prevalência aplicada à população portuguesa (1.619 casos) quanto da incidência anual (94.3 casos), apresentadas no Congresso Português de Hepatologia. Desta forma, seria importante entender o modo como estes registos são introduzidos na plataforma e proceder à sua caracterização.

IV. Conclusão

A mudança de nomenclatura de “Cirrose Biliar Primária” para “Colangite Biliar Primária”, aprovada pela EASL em novembro de 2014, tem a particularidade de ter sido impulsionada pelos próprios doentes.

O primeiro termo tem causado discórdia desde a sua criação, o que se acentuou nos últimos anos com a descoberta de novas ferramentas diagnósticas e terapêuticas. A nova designação, apesar de mais rigorosa e concordante com a história natural, continua a refletir a fisiopatologia enigmática da doença.

As taxas de incidência e prevalência da CBP não estão bem estabelecidas. Há incerteza quanto às razões da sua predominância feminina, distribuição geográfica, resposta à terapêutica e mortalidade entre sexos.

Os testes não invasivos têm ganho crescente importância no diagnóstico, substituindo a biópsia hepática. Estes testes incluem os marcadores bioquímicos de colestase, sobretudo a FA e a GGT, e os marcadores imunológicos AMA, que representam a chave do diagnóstico, e ANA CBP específicos.

A maioria dos casos de CBP apresenta-se de forma assintomática, detetada em análises de rotina. No entanto, alguns doentes manifestam sintomas importantes, como o prurido e a fadiga, e uma pequena percentagem evidencia cirrose. O prurido e a fadiga são os sintomas mais comuns da doença, mas a sua etiologia não está esclarecida e a fadiga, em particular, é de difícil tratamento.

Os doentes com CBP têm uma maior probabilidade de apresentar DAI concomitantes e complicações relacionadas com a colestase crónica que necessitam de ser avaliadas e tratadas.

O AUDC era, até recentemente, o único tratamento aprovado para a CBP, além do transplante hepático em fases avançadas da doença. Devido aos seus efeitos na bioquímica e histologia hepática, tem sido responsável pela diminuição do número de transplantes e aumento da sobrevida sem transplante. No entanto, cerca de 40% dos doentes não responde adequadamente ao AUDC.

A compreensão crescente da fisiopatologia da doença é uma prioridade devido à íntima relação com os novos alvos terapêuticos. A descoberta de que os ácidos biliares se ligam a recetores nucleares permitiu o estudo do FXR e a sua aplicação clínica, com a aprovação do OCA, em maio de 2016. Este fármaco, aprovado pela FDA e, de forma condicional, na União Europeia em doentes com resposta incompleta ou intolerantes ao AUDC, diminui acentuadamente os níveis de FA e bilirrubina total. No entanto, altera o perfil lipídico, exacerba o prurido e carece de dados relativos à sua segurança e eficácia a longo prazo.

Os agentes já conhecidos, como os fibratos e alguns glucocorticoides, continuam a acumular evidências como terapêuticas adjuvantes ao AUDC. Adicionalmente, a descoberta de vários

mecanismos moleculares tem aberto portas à imunoterapia na CBP, com diversos estudos em curso que se preveem promissores.

O impacto da CBP em Portugal não é desprezível, pelo que tem sido alvo de investigação recente. Os dados obtidos vão ao encontro da realidade internacional; no entanto, a constatação de que uma fatia significativa de doentes se apresenta em estágio cirrótico e de que cerca de metade dos casos estão subdiagnosticados, salienta a importância do diagnóstico precoce e da sensibilização para a doença. A significativa ausência de resposta ao AUDC e a baixa utilização de adjuvantes, como a budesonida e os fibratos, salientam a necessidade de uma revisão terapêutica e da adoção de estratégias alternativas.

V. Referências Bibliográficas

1. Mousa HS, Carbone M, Malinverno F, Ronca V, Gershwin ME, Invernizzi P. Novel therapeutics for primary biliary cholangitis: Toward a disease-stage-based approach. *Autoimmun Rev*. 2016;15(9):870-6.
2. The Global PBC Study Group [Available from: <http://www.globalpbc.com/globe>.
3. Cortez-Pinto H, Calinas F, Carvalho A, Cotter J, Macedo G, Pedroto I, et al. Panorama Nacional da Colangite Biliar Primária em Portugal. Congresso Português de Hepatologia 2017; Porto, Portugal 2017.
4. Ozaslan E, Efe C, Gokbulut Ozaslan N. The diagnosis of antimitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(5):553-61.
5. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2015;386(10003):1565-75.
6. Harinck F. Primary biliary cholangitis, let's try to keep the new nomenclature correct! *Neth J Med*. 2016;74(6):229-30.
7. Liberal R, Grant CR. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding. *World J Hepatol*. 2016;8(28):1157-68.
8. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):631-43.
9. Pratt DS. Primary Biliary Cholangitis--A New Name and a New Treatment. *N Engl J Med*. 2016;375(7):685-7.
10. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al. Changing Nomenclature for PBC: From 'Cirrhosis' to 'Cholangitis'. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1536-8.
11. Tanaka A, Takikawa H, Mochida S, Koike K, Miwa H, Shimosegawa T. Changing Nomenclature for PBC from "Primary Biliary Cirrhosis" to "Primary Biliary Cholangitis". *J Gastroenterol*. 2016;51(7):748-9.
12. Cheung AC, Montano-Loza A, Swain M, Vincent C, Renner E, Sherman M, et al. Time to make the change from 'primary biliary cirrhosis' to 'primary biliary cholangitis'. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(6):293.
13. Lleo A, Jepsen P, Morenghi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, et al. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep*. 2016;6:25906.

14. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol*. 2012;56(5):1181-8.
15. Ali AH, Tabibian JH, Lindor KD. Update on Pharmacotherapies for Cholestatic Liver Disease. *HEPATOLOGY COMMUNICATIONS*. 2017.
16. Kouroumalis E, Notas G. Primary biliary cirrhosis: From bench to bedside. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6(3):32-58.
17. Arndtz K, Hirschfield GM. The Pathogenesis of Autoimmune Liver Disease. *Dig Dis*. 2016;34(4):327-33.
18. Shimoda S, Tanaka A. It is time to change primary biliary cirrhosis (PBC): New nomenclature from "cirrhosis" to "cholangitis", and upcoming treatment based on unveiling pathology. *Hepatol Res*. 2016;46(5):407-15.
19. Marzorati S, Lleo A, Carbone M, Gershwin ME, Invernizzi P. The epigenetics of PBC: The link between genetic susceptibility and environment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(6):650-9.
20. Gatselis NK, Dalekos GN. Molecular diagnostic testing for primary biliary cholangitis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16(9):1001-10.
21. Webb GJ, Siminovitch KA, Hirschfield GM. The immunogenetics of primary biliary cirrhosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:42-52.
22. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis, (2017).
23. Leung PS, Choi J, Yang G, Woo E, Kenny TP, Gershwin ME. A contemporary perspective on the molecular characteristics of mitochondrial autoantigens and diagnosis in primary biliary cholangitis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16(6):697-705.
24. Corrigan M, Hirschfield GM. Aspects of the Pathophysiology of Primary Biliary Cirrhosis. *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 2:102-8.
25. Recomendações de Orientação Clínica da EASL: Abordagem de doenças hepáticas colestáticas, (2009).
26. Samur S, Klebanoff M, Banken R, Pratt DS, Chapman R, Ollendorf DA, et al. Long-term clinical impact and cost-effectiveness of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2017;65(3):920-8.
27. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, Meurisse S, Chazouilleres O, Poupon R, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2017;65(1):152-63.
28. Kim WR, Poterucha JJ, Jorgensen RA, Batts KP, Homburger HA, Dickson ER, et al. Does antimitochondrial antibody status affect response to treatment in patients with primary

biliary cirrhosis? Outcomes of ursodeoxycholic acid therapy and liver transplantation. *Hepatology*. 1997;26(1):22-6.

29. Jopson L, Dyson JK, Jones DE. Understanding and Treating Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):131-42.

30. Kremer AE, Namer B, Bolier R, Fischer MJ, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathogenesis and Management of Pruritus in PBC and PSC. *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 2:164-75.

31. Krawczyk M, Liebe R, Wasilewicz M, Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Milkiewicz P. Plasmapheresis exerts a long-lasting antipruritic effect in severe cholestatic itch. *Liver Int*. 2016.

32. Dyson JK, Wilkinson N, Jopson L, Mells G, Bathgate A, Heneghan MA, et al. The inter-relationship of symptom severity and quality of life in 2055 patients with primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(10):1039-50.

33. Grover VP, Southern L, Dyson JK, Kim JU, Crossey MM, Wylezinska-Arridge M, et al. Early primary biliary cholangitis is characterised by brain abnormalities on cerebral magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(9):936-45.

34. Ma H, Zeng M, Han Y, Yan H, Tang H, Sheng J, et al. A multicenter, randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of TUDCA and UDCA in Chinese patients with primary biliary cholangitis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(47):e5391.

35. Czul F, Peyton A, Levy C. Primary biliary cirrhosis: therapeutic advances. *Clin Liver Dis*. 2013;17(2):229-42.

36. van Buuren HR, Lammers WJ, Harms MH, Hansen BE. Surrogate Endpoints for Optimal Therapeutic Response to UDCA in Primary Biliary Cholangitis. *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 2:118-24.

37. Tang L, Zhong R, He X, Wang W, Liu J, Zhu Y, et al. Evidence for the association between IgG-antimitochondrial antibody and biochemical response to ursodeoxycholic acid treatment in primary biliary cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(3):659-66.

38. Ferreira D, Ferreira J, Magalhães R, Salgueiro P, Magalhães M, Rodrigues A, et al. CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA – NÍVEL DE IgM COMO MARCADOR DE RESPOSTA BIOQUÍMICA AO ÁCIDO URSODESOXICÓLICO.

39. Jones EA. Rationale for trials of long-term mycophenolate mofetil therapy for primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2002;35(2):258-62.

40. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology*. 2005;41(4):747-52.

41. Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2003;38(1):196-202.
42. Mitchison HC, Palmer JM, Bassendine MF, Watson AJ, Record CO, James OF. A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. Three-year results. *J Hepatol*. 1992;15(3):336-44.
43. Wang L, Zhang FC, Zhang X. Therapeutic advances for primary biliary cholangitis: the old and the new. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(6):615-21.
44. Kaplan MM, Cheng S, Price LL, Bonis PA. A randomized controlled trial of colchicine plus ursodiol versus methotrexate plus ursodiol in primary biliary cirrhosis: ten-year results. *Hepatology*. 2004;39(4):915-23.
45. Leung J, Bonis PA, Kaplan MM. Colchicine or methotrexate, with ursodiol, are effective after 20 years in a subset of patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(9):776-80.
46. Gong Y, Gluud C. Colchicine for primary biliary cirrhosis: a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(8):1876-85.
47. Kaplan MM, Bonder A, Ruthazer R, Bonis PA. Methotrexate in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to treatment with ursodeoxycholic acid. *Dig Dis Sci*. 2010;55(11):3207-17.
48. Giljaca V, Poropat G, Stimac D, Gluud C. Methotrexate for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(5):CD004385.
49. Gong Y, Christensen E, Gluud C. Azathioprine for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD006000.
50. Fang YQ, Lv DX, Jia W, Li J, Deng YQ, Wang Y, et al. Case-control study on prednisolone combined with ursodeoxycholic acid and azathioprine in pure primary biliary cirrhosis with high levels of immunoglobulin G and transaminases: efficacy and safety analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(20):e104.
51. Al-Aghbar MN, Neuberger J, LWF A, Eddelston., Williams R. The effect of Cyclosporin-A on complement receptor function in patients with primary biliary cirrhosis.
52. Gong Y, Christensen E, Gluud C. Cyclosporin A for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD005526.
53. Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, Thorneau TM, Lindor KD. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2000;32(5):897-900.

54. Gong Y, Klingenberg SL, Gluud C. Systematic review and meta-analysis: D-Penicillamine vs. placebo/no intervention in patients with primary biliary cirrhosis--Cochrane Hepato-Biliary Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(11-12):1535-44.
55. Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC, Petz JL, Jorgensen RA, Lindor KD. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(2):168-71.
56. Rabahi N, Chretien Y, Gaouar F, Wendum D, Serfaty L, Chazouilleres O, et al. Triple therapy with ursodeoxycholic acid, budesonide and mycophenolate mofetil in patients with features of severe primary biliary cirrhosis not responding to ursodeoxycholic acid alone. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34(4-5):283-7.
57. Hirschfield GM, Gershwin ME, Strauss R, Mayo MJ, Levy C, Zou B, et al. Ustekinumab for patients with primary biliary cholangitis who have an inadequate response to ursodeoxycholic acid: A proof-of-concept study. *Hepatology.* 2016;64(1):189-99.
58. Markham A, Keam SJ. Obeticholic Acid: First Global Approval. *Drugs.* 2016;76(12):1221-6.
59. European Commission Grants Intercept's Ocaliva® (obeticholic acid) Marketing Authorization for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis [press release]. GLOBE NEWSWIRE2016.
60. Jones D, Kowdley K, Chapman R, Burroughs A, Hirschfield G, Schramm C, et al. THE FIRST NEW MONOTHERAPY THERAPEUTIC PBC STUDY IN A DECADE? AN INTERNATIONAL STUDY EVALUATING THE FARNESOID X RECEPTOR AGONIST OBETICHOLIC ACID IN PBC.
61. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2015;148(4):751-61 e8.
62. Intercept Pharmaceuticals I, inventorHIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION OF OCALIVA (obeticholic acid). New York2016.
63. Erlinger S. Obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41(1):3-5.
64. Hegade VS, Khanna A, Walker LJ, Wong LL, Dyson JK, Jones DE. Long-Term Fenofibrate Treatment in Primary Biliary Cholangitis Improves Biochemistry but Not the UK-PBC Risk Score. *Dig Dis Sci.* 2016;61(10):3037-44.
65. Hosonuma K, Sato K, Yamazaki Y, Yanagisawa M, Hashizume H, Horiguchi N, et al. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(3):423-31.

66. Faisal N, Renner EL. Recurrence of autoimmune liver diseases after liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7(29):2896-905.
67. Singal AK, Fang X, Kaif M, Hasanin M, McGuire BM, Kuo YF, et al. Primary biliary cirrhosis has high wait-list mortality among patients listed for liver transplantation. *Transpl Int.* 2016.
68. Kueht ML, Cotton RT, Galvan NT, O'Mahony CA, Goss JA, Rana A. Profiling immunologic risk for acute rejection in liver transplantation: Recipient age is an important risk factor. *Transpl Immunol.* 2016;38:44-9.
69. Bosch A, Dumortier J, Maucourt-Boulch D, Scoazec JY, Wendum D, Conti F, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol.* 2015;63(6):1449-58.
70. Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD, Wiesner RH. Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(4):720-6.
71. Manousou P, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Rolando N, Pleguezuelo M, et al. RECURRENCE PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS AFTER LIVER TRANSPLANTATION: THE EFFECT OF AZATHIOPRINE.
72. Pells G, Mells GF, Carbone M, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, et al. The impact of liver transplantation on the phenotype of primary biliary cirrhosis patients in the UK-PBC cohort. *J Hepatol.* 2013;59(1):67-73.
73. Loureiro R, Carvalhana S, Bernardes C, Soares MG, Campos S, Cardoso C, et al. COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA EM PORTUGAL 2016.
74. Valente AI, ALMEIDA A, GOUVEIA A, SEREJO F, RAMALHO F, BAPTISTA A, et al. Prevalência da doença hepática crónica em Portugal. *Acta Médica Portuguesa.* 1996.

VI. Anexos



30 Março
a 01 Abril
Porto Palácio

PANORAMA NACIONAL DA COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA EM PORTUGAL

Cortez-Pinto H¹, Calinas F², Carvalho A³, Cotter J⁴, Macedo G⁵, Pedroto I⁶, Presa J⁷
¹Serviço de Gastrenterologia, Hospital Santa Maria; ²Serviço de Gastrenterologia, Hospital dos Capuchos; ³Serviço de Medicina Interna, Centro; ⁴Serviço de Gastrenterologia, Hospital da Senhora da Oliveira; ⁵Serviço de Gastrenterologia, Hospital São João; ⁶Serviço de Gastrenterologia, Hospital Geral de Sto. António; ⁷Serviço de Medicina Interna, Hospital

INTRODUÇÃO

A colangite biliar primária (CBP) é uma doença hepática rara, de progressão lenta^[1] e que pode conduzir a fibrose, falência hepática e culminar em transplante hepático e mortalidade precoce^[2]. Este estudo teve como objetivo caracterizar a realidade da CBP em Portugal, quanto à epidemiologia, padrão de tratamento e necessidade de transplante hepático.

MATERIAL/MÉTODOS

Recorreu-se a um painel de peritos, utilizando a técnica de grupo nominal para recolha da informação sobre a CBP em Portugal. O painel de peritos foi constituído por seis peritos das especialidades de Gastrenterologia e Medicina Interna, provenientes de cinco distritos - Braga, Coimbra, Lisboa, Porto e Vila Real.

RESULTADOS

O painel estima que no último ano foram diagnosticados 0,9 casos/100.000 habitantes em Portugal e que a prevalência seja de 15,6 casos/100.000 habitantes, dos quais 50% poderão estar por diagnosticar. Estes valores aplicados à população portuguesa traduzem-se numa prevalência 1.619 doentes, dos quais metade se encontram por diagnosticar, e numa incidência de 94,3 casos anuais.

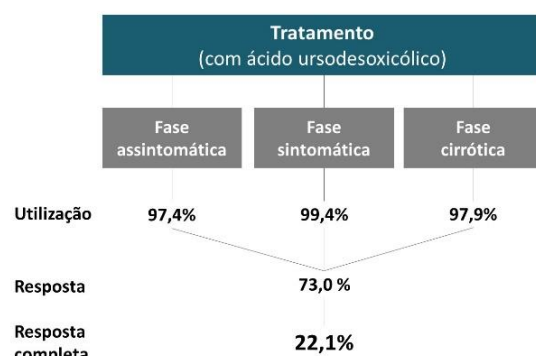


Figura 1 – Tratamento e resposta ao tratamento da CBP

O fluxo dos doentes com CBP no sistema de saúde inicia-se maioritariamente pelos cuidados de saúde primários, de onde são referenciados para as especialidades de Gastrenterologia ou Medicina Interna. Após a referência para transplante hepático, dependendo do Hospital, os doentes são seguidos apenas pelo centro de transplantação ou são acompanhados simultaneamente pelo serviço de origem e pelo centro de transplantação.

Através da Figura 1 é possível observar-se que o ácido ursodesoxicólico é utilizado entre 97,4% a 99,4% dos doentes nas diversas fases. Cerca de 73,0% dos doentes que utilizam ácido ursodesoxicólico respondem ao tratamento, mas apenas 22,1% têm resposta completa ao fármaco. A utilização de fibratos e budesonido ocorre em menos de 10,0% dos doentes.

Em média, 2,4% dos doentes foram referenciados para transplante hepático no último ano e cerca de 10,0% serão referenciados num futuro próximo.

CONCLUSÕES

Ressalta-se que os dados deverão ser interpretados com cuidado, à luz do desenho de estudo, sendo que dados de um registo observacional, tal como o Liver.pt, poderão complementar a informação apresentada.

Os resultados do estudo demonstram que deverá existir uma maior sensibilização para o diagnóstico da CBP em Portugal, demonstrado através da elevada proporção de indivíduos que poderão encontrar-se por diagnosticar.

Quanto ao tratamento, os resultados deste painel de peritos demonstrou que, perto da totalidade dos indivíduos encontra-se em tratamento com ácido ursodesoxicólico. Uma elevada proporção de doentes apresenta resposta ao tratamento, contudo apenas uma proporção reduzida apresenta resposta completa.

Em conclusão, os resultados do painel de peritos conduzido demonstram que apesar de rara, a CBP poderá apresentar um impacto considerável no contexto nacional, sendo que os dados sugerem que a opção terapêutica existente não é efetiva na totalidade dos doentes.

REFERÊNCIAS

- [1] Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. Lancet. 2011. 377(9777):1600-9.
- [2] Chan CW, Gurusar F, Feudjo M, Rigamonti C, Vlachogiannakos J, Carpenter JR, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a follow-up to 12 years. Aliment Pharmacol Ther. 2005. 21(3): 217-26.